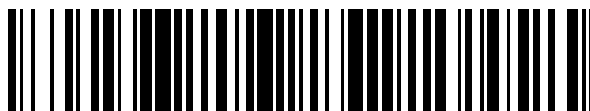


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 068**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07F 9/6558	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 25/16	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 31/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2008 PCT/KR2008/004784**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009 WO09025478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2008 E 08793298 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2178870**

54 Título: **Compuestos de indol e indazol como inhibidores de la necrosis celular**

30 Prioridad:

17.08.2007 KR 20070082687

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

23.11.2018

73 Titular/es:

**LG CHEM, LTD. (100.0%)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu
Seoul 07336, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SOON HA;
KIM, HYOUNG JIN;
KOO, SUN YOUNG;
CHUNG, CHUL WOONG;
LEE, SUNG BAE;
PARK, HEUI SUL;
YOON, SEUNG HYUN;
KWAK, HYO SHIN;
SEO, DONG OOK y
PARK, EOK**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 691 068 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de indol e indazol como inhibidores de la necrosis celular

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a compuestos de indol o indazol de la Fórmula (1), sales o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a un método y composición para la prevención o tratamiento de la necrosis celular y enfermedades asociadas a la necrosis que comprenden lo mismo que un ingrediente activo.

10

Antecedentes

La mayoría de las investigaciones asociadas con la muerte celular se han concentrado en la apoptosis de las células, también conocida como muerte celular programada (PCD). Con el descubrimiento de la enzima caspasa, varias compañías farmacéuticas han promovido el desarrollo de medicamentos que utilizan inhibidores de caspasa durante los últimos 10 años. Sin embargo, el estado actual es que casi ninguno de estos medicamentos ha sido aprobado por la FDA. Esto se debe a que la apoptosis de las células es una muerte celular que ocurre bajo circunstancias fisiológicas y tal muerte celular probablemente se deba al mecanismo de defensa para mantener la homeostasis en el cuerpo. Por el contrario, la necrosis es una muerte celular que ocurre principalmente en circunstancias mórbidas, y en la mayoría de los casos se caracteriza por acompañar la respuesta inflamatoria. La necrosis se conoce desde hace mucho tiempo como una muerte celular no controlada, pero una investigación reciente (Proskuryakov SY y otros, 2002, Biochemistry) reportó la necrosis como una muerte celular activa/controlada. Las enfermedades típicas causadas por necrosis incluyen enfermedades isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, infarto renal), enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas. Ya que se cree que la necrosis es una muerte celular incontrolada, accidental, en circunstancias mórbidas, rara vez se han llevado a cabo investigaciones sobre el mecanismo funcional, los objetivos moleculares, los sistemas de transducción de señales, etc. Por lo tanto, surge una necesidad apremiante de descubrir y desarrollar sustancias inhibitorias de la necrosis para el tratamiento de enfermedades isquémicas, neurodegenerativas e inflamatorias que son causadas por la necrosis, y dilucidar las causas biológicas y patológicas de la necrosis.

Los derivados de indol de acuerdo con la presente invención tienen estructuras muy útiles desde un punto de vista médico y muchas publicaciones han informado los resultados de investigaciones en referencia a estas estructuras. Entre los resultados de las investigaciones, los siguientes son los más representativos de todos: la patente WO2006/112549 reportó algunos derivados de indol que tienen la actividad para la glucoquinasa, la patente WO95/07276 reportó aquellos útiles como agentes antitumorales y como inhibidores contra la producción de sistema cardiovascular, y la patente WO2004/018428 reportó aquellos útiles como antibióticos.

WO 2004/067529 describe diversos derivados de indol que son moduladores útiles de receptores nucleares de hormonas esteroides. EP 1 380 576 describe compuestos de indazol que tienen una acción inhibitoria sobre la proteína fosfatasa, especialmente la proteína quinasa JNK. WO 2004/009557 describe compuestos de 6-amino-1H-indazol y 4-aminobenzofurano útiles como inhibidores de fosfodiesterasa 4. Dai Wei-Min y otros, "Chemistry of aminofenols. Parte 2: A general efficient synthesis of indols possessing a nitrogen substituent at the C4, C5, C6 and C7 positions", Tetrahedron Letters, vol. 43, 2002, páginas 7699-7702, describe la síntesis de varias síntesis de indol. En particular, Dai Wei-Min y otros, describen la 2-fenil-7-aminoindol que es objeto de un disclaimer en la reivindicación 1.

45 Descripción detallada de la invención

Problema técnico a resolver

Así, los presentes inventores han estudiado ampliamente bajo los antecedentes técnicos mencionados anteriormente cómo desarrollar nuevos compuestos que exhiban un efecto de prevención o tratamiento y mejora de las enfermedades asociadas a la necrosis y necrosis celular, particularmente útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades hepáticas. Como resultado de esto, confirmaron que los derivados de indol o indazol de la Fórmula (1) como se explica más abajo muestran un efecto superior para la prevención y el tratamiento de las enfermedades asociadas a la necrosis y la necrosis celular, con lo que se completa la presente invención.

55

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de indol de la Fórmula (1).

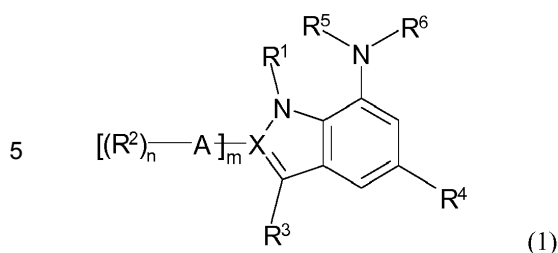
Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas a la necrosis y necrosis celular, en particular, para hepatoprotección, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de enfermedades hepáticas agudas/crónicas, que comprende como ingrediente activo los compuestos de la Fórmula (1), sales o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, y un proceso para preparar los mismos.

60

Medios para resolver el problema técnico

65

Para lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona compuestos de indol de la siguiente Fórmula (1):



10

en la que

15

n denota un número de 1 a 3,

m es 1,

A representa fenilo,

X representa C,

20

R¹ representa hidrógeno, alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, o $-(CH_2)_rCO_2H$, en donde r denota un número de 1 a 5, y R⁷ y R⁸ independientemente uno del otro representan hidrógeno, alquilo o alquilcarbonilo, o pueden formar juntos una cadena de alquileo opcionalmente sustituida con alquilo en donde opcionalmente un metileno se sustituye por un átomo de N,

25

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o trialkilsililo, representa $-(CH_2)_pCO_2R^7$, $-(CH_2)_pOR^7$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-NHR^{10}$, $-N(H)S(O)_2R^7$, $-NHC(O)R^{10}$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^7$ o $(CH_2)_p$ -heterociclo-R¹⁰, en donde p denota un número de 0 a 3, el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente, R¹⁰ representa hidrógeno, oxo, alquilsulfonylo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo,

30

alquilaminocarbonilo, alcoxi, alquilo o heterociclo de 3-10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, R³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo o fenilo, o representa $-(CH_2)_n$ -heterociclo o $-(CH_2)_n$ -arilo, en donde n denota un número de 0 a 3 y el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

35

R⁴ representa $-YR^{11}$, en donde Y representa un enlace directo o $-(CR^7R^8)_pY'$, en donde p denota un número de 0 a 3, R⁷ y R⁸ son definidos como anteriormente, Y' se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-NR^{12}$, $-NR^{12}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, $-S(O)_q$, y $-S(O)_qNR^{12}$, en donde R¹² representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, q denota un número de 0 a 2, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, tiol, carboxilo, alquilo y $-(CH_2)_tB-R^{13}$, en donde t denota un número de 0 a 3, B representa heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, heteroarilo de 3-10 miembros heterocíclico que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o arilo, R¹³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tiol, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo o alquilsulfonylo,

40

R⁵ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o heterocicilalquilo, en donde el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S,

45

R⁶ representa $-(CR^7R^8)_p-Z-D-W-R^{14}$, en donde Z representa un enlace directo, o se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, y $-S(O)_y$, y denota un número de 1 o 2, D representa un enlace directo, o representa cicloalquilo, heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S o heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, W representa un enlace directo, o representa $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, $-S(O)_y$, $-S(O)_yNR^{12}$ o $-NR^{12}S(O)_y$, en donde R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, heterociclo de -10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, heteroarilo de -10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, arilo o aralquilo,

50

R⁵ y R⁶ juntos representan una cadena de alquileo,

55

donde alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y los sustituyentes son uno o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, nitrilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, alquilo, alcoxi, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalcoxi y oxo, y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos,

60

siempre que el compuesto de la Fórmula (1) no sea 2-fenil-7-aminoindol.

65

En las definiciones anteriores para los compuestos de la Fórmula (1), el término "alquilo" significa un radical hidrocarburo alifático. Alquilo puede ser alquilo saturado que no comprende resto alqueno o alquino, o alquilo insaturado que comprende al menos un resto alqueno o alquino. "Alqueno" significa un grupo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y "alquino" significa un grupo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquilo puede ser ramificado o de cadena lineal cuando se usa solo o en una forma compuesta tal como alcoxi.

70

El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono a menos que se defina de otra manera. El grupo alquilo puede ser un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Por otra parte, el grupo alquilo puede ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, etc. Por ejemplo, C₁-C₄-alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquilo y se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo.

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

El término "alcoxi" significa un alquiloxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono a menos que se defina de otra manera.

El término "cicloalquilo" significa un ciclo de 3~10 miembros saturado alifático a menos que se defina de otra manera. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopropentilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término 'arilo' incluye al menos un anillo que tiene un sistema covalente de π electrones, por ejemplo, grupos monocíclicos o policíclicos fusionados (es decir, ciclos que comparten los pares adyacentes de átomos de carbono). En la presente descripción, arilo significa un anillo aromático de 4~10 miembros, preferentemente 6~10 miembros, monocíclico o multicíclico que incluye fenilo, naftilo, etc., a menos que se defina de otra manera.

El término 'heteroarilo' significa un ciclo aromático de 3~10 miembros, preferentemente de 4~8 miembros, con mayor preferencia de 5~6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y puede fusionarse con benzo o C₃-C₈ cicloalquilo, a menos que se defina de otra manera. El heteroarilo monocíclico incluye, pero no se limita a, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, triazol, triazina, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y similares. El heteroarilo bicíclico incluye, pero no se limita a, indol, indolina, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, purina, puropiridina y similares.

El término 'heterociclo' significa un ciclo de 3~10 miembros, preferentemente 4~8 miembros, más preferentemente 5~6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, puede fusionarse con benzo o C₃-C₈cicloalquilo, y es saturado o contiene 1 o 2 dobles enlaces, a menos que se defina de otra manera. El heterociclo incluye, pero no se limita a, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, hidrofurano y similares.

Se puede entender que otros términos y abreviaturas en la presente descripción tienen el significado usado convencionalmente en este campo por un experto en la técnica, a menos que se defina lo contrario.

Los compuestos preferidos entre los compuestos de la Fórmula (1) anterior son aquellos en donde

n denota un número de 1 a 3,

m es 1,

A representa fenilo,

X representa C,

R¹ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo o -(CH₂)_rNR⁷R⁸, en donde r denota un número de 2 a 3, y R⁷ y R⁸

independientemente uno del otro representan hidrógeno o C₁-C₃-alquilo, o juntos pueden formar una cadena de alquilo

de C₂-C₆ que es opcionalmente sustituida por C₁-C₆-alquilo y opcionalmente un metileno se sustituye por un átomo de N,

R² representa hidrógeno, halógeno, C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_pCO₂R⁷, -(CH₂)_pOR⁷, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷,

-NHC(O)R¹⁰, -(CH₂)_pS(O)₂R⁷ o -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰,

p denota un número de 0 a 3,

R¹⁰ representa hidrógeno, oxo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiloxicarbonilo, C₁-C₆-

alquilaminocarbonilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo o hidroxil-C₁-C₆-alquilo, o representa un heterociclo de 5~6 miembros

que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como el heteroátomo, y es opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alquilo,

R³ representa hidrógeno, halógeno o C₁-C₆-alquilo, representa fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₆-alcoxi, o

representa heterocicil-C₁-C₅-alquilo en donde el heterociclo es de 5~6 miembros, tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados

de N y O, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo,

R⁴ representa -YR¹¹, en donde Y representa un enlace directo o -(CR⁷R⁸)_pY', en donde Y' se selecciona del grupo que

consiste en -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -NR¹²-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_q-, y -S(O)_qNR¹²-, R¹² representa hidrógeno o C₁-C₃-

alquilo, q denota un número de 0 a 2, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxi, tiol,

carboxi, C₁-C₆-alquilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo y -(CH₂)_tB-R¹³, t denota un número de 0 a 3, B representa C₆-C₁₀-arilo,

representa un heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa

heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, R¹³ representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, oxo, tiol, carboxi,

carboxil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilo, C₁-C₆-

alquilcarbonilo o C₁-C₆-alquilsulfonilo,

R⁵ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterociclo o heterocicil-C₁-C₆-alquilo, en donde el heterociclo

es un anillo de 3~8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, y está opcionalmente sustituido por

1 o 2 grupos oxo,

R⁶ representa -(CR⁷R⁸)_p-Z-D-W-R¹⁴,

Z representa un enlace directo, o se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²-, y -S(O)_y-, en

donde y denota un número de 1 a 2,

D representa C₄-C₆-cicloalquilo, o representa heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados

de N, O y S, y opcionalmente contiene un grupo oxo,

W representa un enlace directo, o representa -NR⁷-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_y-, -S(O)_yNR¹²- o -NR¹²S(O)_y-,

R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxi, C₁-C₆-alquilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, carboxil-C₁-C₆-alquilo, C₆-C₁₀-aril o C₆-C₁₀-ar-C₁-C₆-

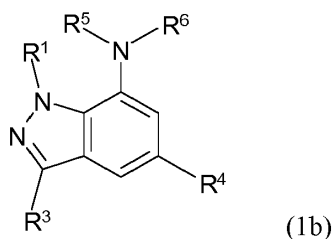
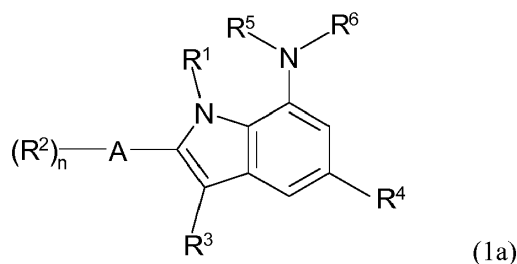
alquilo, representa un heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es

opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo, o representa heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos

seleccionados de N, O y S, y es opcionalmente sustituido por C₁-C₆-alquilo, o

R⁵ y R⁶ juntos representan una cadena de alquileo de C₂-C₆.

En los compuestos de la Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, X es C, y la estructura para cada caso puede ser representada por la siguiente Fórmula (1a). Además, se describen los compuestos de la Fórmula (1b).



En los compuestos de Fórmula (1) de la presente invención, el sustituyente A representa fenilo.

El sustituyente R¹ más preferentemente representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo o di(C₁-C₃-alquil)amino-C₂-C₃-alquilo, y con la máxima preferencia representa hidrógeno, metilo o (dimetilamino) etilo.

El sustituyente R² más preferentemente representa hidrógeno, amino, halógeno, C₁-C₃-alquilo, carboxi, carboxi-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxicarbonilo, C₁-C₃-alcoxicarbonil-C₁-C₃-alquilo, hidroxil-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰ o -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, en donde p, R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se definen en el alcance preferido anterior. Con la máxima preferencia, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHBOC, -NH(1-metil-piperidina), 1-oxo-2-hidroxi-etilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, -CH₂-(2-oxo)piperazina, -CH₂-piperazina, -CH₂-morfolina, -CH₂-[1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo] y -CH₂-[4-acetil-piperazin-1-ilo].

El sustituyente R³ más preferentemente representa hidrógeno, metilo o bromo, representa fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alcoxi, o representa heterocicil-C₁-C₃-alquilo en donde el heterociclo es de 5~6 miembros, tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo. Con la máxima preferencia, R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, bromo, fenilo, 4-MeO-fenilo, -CH₂-(2-oxo-piperazin-4-ilo), y -CH₂-(morfolin-4-ilo).

El sustituyente R⁴ más preferentemente representa -YR¹¹, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -C(O)-, -NH-, -CONH-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -CH₂CONH-, -CH₂C(O)-, y -CH₂SO₂-. Con la máxima preferencia, Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -C(O)-, -CH₂C(O)- y -NHC(O)-. Además, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil, C₁-C₆-alquilo y -(CH₂)_tB-R¹³, en donde t, B y R¹³ son como se definen en el alcance preferido anterior. Con la máxima preferencia, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, fluoro, cloro, hidroxil, 2-carboxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 4-acético ácido-1,3-tiazolin-2-ilo, -CH₂-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo), y -CH₂-(2-oxopiperazin-4-ilo).

El sustituyente R⁵ más preferentemente representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterociclo o heterocicil-C₁-C₆-alquilo, en donde el heterociclo es un anillo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo. Con la máxima preferencia, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopentilo, tetrahidropiran-4-ilo y CH₂-(tetrahidropiran-4-ilo).

El sustituyente R⁶ más preferentemente representa -(CR⁷R⁸)_p-Z-D-W-R¹⁴, en donde Z representa un enlace directo, o representa -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- o -S(O)₂-. D es más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano y piperidina. W más preferentemente representa un enlace directo, o representa -SO₂-, -CO-, -C(O)O- o -CONR¹²-, en donde R¹² es como se define en el alcance preferido anterior. Con la máxima preferencia, W se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -CON(Me)-, y -CONH-. R¹⁴ más preferentemente representa hidrógeno, hidroxil, C₁-C₆-alquilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, C₆-C₁₀-aril o C₆-C₁₀-ar-C₁-C₃-alquilo, representa heterociclo de 5~6 miembros que tiene O o S, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo, o representa heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es

opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alquilo. Con la máxima preferencia, R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, isobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, bencilo, tiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopirano, furano, piridina y 5-metil-piridina.

5 Además, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al cual están unidos pueden formar más preferentemente piperidina.

Los compuestos de la Fórmula (1) de acuerdo con la presente invención también pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de este tipo incluye sal de adición de ácido no tóxica que contiene anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido hidriódico, etc.; una sal con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o una sal con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, etc. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden formar además una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metales alcalinos o metales alcalinos térreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; una sal con aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, etc.; o una sal orgánica con dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en sus sales de acuerdo con cualquiera de los métodos convencionales, y la formación de sal puede ser llevada a cabo fácilmente por un experto en la técnica basándose en la estructura de la Fórmula (1) sin explicaciones adicionales sobre la misma.

El término 'isómero' en la presente descripción significa aquellos que tienen la misma fórmula química o molecular que los compuestos de la Fórmula (1), o sus sales, ópticamente o estéricamente diferentes. Los compuestos de la Fórmula (1) de la presente invención pueden tener un centro(s) de carbono asimétrico en la estructura, y así puede existir en forma de isómero óptico (isómero R o S), racemato, mezcla de diastereómeros, o diastereómeros individuales, etc. Cuando los compuestos tienen un doble enlace, pueden existir en forma de isómero geométrico (isómero trans o cis). Todos los isómeros y sus mezclas también están cubiertos por la presente invención.

En lo adelante, los compuestos de la Fórmula (1) incluyen sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos, a menos que se explique lo contrario. Las sales y los isómeros deben considerarse cubiertos por la presente invención. Por conveniencia, la presente descripción los expresa resumidamente como los compuestos de la Fórmula (1).

Los compuestos típicos entre los compuestos de la Fórmula (1) son aquellos seleccionados de entre los siguientes:

35 Ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
4-[(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-ciclohexan-1-ona;
Etil éster del ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;
Ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
Ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;
40 Etil éster del ácido 2-[7-(ciclopentil) amino-2-fenil-1H-indol-5-il] -acético;
2-[7-(ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol;
Ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético;
Ácido 2-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;
Ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetrahidro-tiopiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;
45 (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
(Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il] amina;
Ciclopentil-[2-(3-fluoro)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il] amina;
(Tetrahidropiran-4-il)-[2-(4-metoxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
Ciclopentil-[3,5-dimetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
50 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
Ciclopentilmetil-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(1-Metilpiperidin-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
1-[4-[(5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]etanona;
55 Ciclopentil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
Ciclohexil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
Ciclopentilmetil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
60 (1-bencilpiperolidin-3-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(1-Metilpiperidin-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
(1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
2-[(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]propan-1,3-diol;
(Tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metil-amina;
65 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
Di(tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il] amina;

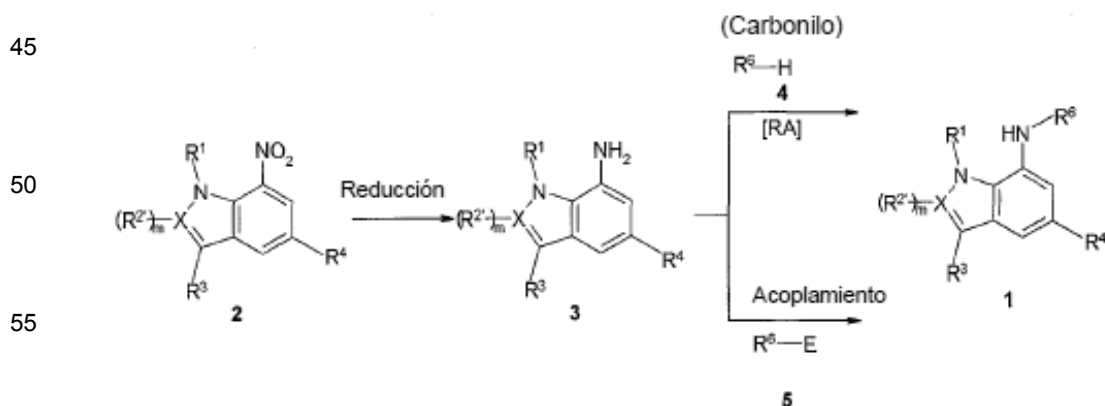
- Di(tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 (1-Metil-piperidinametil-4-il)-[5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;
 2-[4-[(5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]etanol;
 [1-(Tetrahidropiran-4-il)piperidin-4-il]-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 5 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 Dimetil-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metilamina;
 10 Ciclopentil-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 Ciclopentil-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 15 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 Ciclopentil-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-il)-amina;
 (3-Metilbutil)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(4-metoxifenil)-1H-indol-7-il]-amina;
 20 t-ButilN-[4-[5-cloro-7-(ciclopentilamino)-1H-indol-2-il]fenil]carbamato;
 Ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina;
 Ciclopentil-[5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 N-[4-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;
 Ciclopentil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 25 Diciclopentil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)metil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 Di(tetrahidropiran-4-il)metil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il)-amina;
 (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;
 30 [1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 2-Hidroxi-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-etanol;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;
 Fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-carboxílico;
 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanol;
 35 [5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-(piperidin-4-il)metil-amina;
 (5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina;
 {4-[5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino-piperidin-1-il}-(tetrahidrofuran-2-il)-metanol;
 (5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-piperidin-4-il]-amina;
 N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina;
 40 N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-ciclohexano-1,4-diamina;
 Ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Ácido 4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Amida del ácido 4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Metilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexanocarboxílico;
 45 (Metil éster del ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
 Ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
 Metil éster del ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
 Ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-acético;
 Metil éster del ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-propiónico;
 50 Ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico;
 Ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piridin-2-il-amina;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-piridin-2-il-amina;
 Metil éster del ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 55 (2S)-1-(7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico ácido;
 Ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 2-(7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-etanol;
 Ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-amina;
 Ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético;
 60 Ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)metilamino-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético;
 Metil éster del ácido 3-(7-Ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico;
 Ácido 3-(7-Ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico;
 [3-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 {3-[5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-metanol;
 65 Ácido 2-[3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]-fenil]-acético;
 Ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;

Ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-{3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino]-1H-indol-2-il}-fenil}-acético;
 5 [2-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 Ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 Metil éster del ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 [4-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 2-{4-[5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-etanol;
 10 Ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 Ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 Ácido 2-{4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenil}-acético;
 Ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)benzoico;
 15 Metil éster del ácido 4-(7-Ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)benzoico;
 Metil éster del ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-{4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenil}acético;
 Metil éster del ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 [5-Cloro-2-(3-dimetilaminometilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 20 [5-Cloro-2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 [5-Cloro-2-(3-pirrolidin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 1-{4-[3-(5-Cloro-7-tetrahidropiran-4-ilamino-1H-indol-2-il)-bencil]-piperazin-1-il}-etanonona;
 {5-Cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 {5-Cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 25 y
 (Tetrahidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina.

La presente invención proporciona además un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (1). En adelante, los procesos de preparación de los compuestos de la Fórmula (1) están ilustrados por esquemas de reacción ilustrativos con el propósito de una mejor comprensión. Sin embargo, un experto en el campo al que pertenece la presente invención puede preparar los compuestos de la Fórmula (1) a través de varias rutas de acuerdo con sus estructuras, y dichos procesos deben interpretarse como que están dentro del alcance de la presente invención. En otras palabras, los compuestos de la Fórmula (1) pueden prepararse opcionalmente combinando varios métodos sintéticos que se describen en la presente descripción o se describen en la técnica anterior. Los procesos para preparar los compuestos de la Fórmula (1) cubren incluso tales procesos, y no se limitan a los que se explican a continuación.

Primero, los compuestos de la Fórmula (1) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción (1) reduciendo el grupo nitro del compuesto (2) para producir el compuesto de amina (3), y llevando a cabo una reacción de aminación reductiva o reacción de acoplamiento en presencia de una base en el compuesto (3) con compuesto (4) o compuesto (5).

Esquema de reacción 1



60 en el Esquema de reacción anterior (1),
 m, X, R¹, R³, R⁴ y R⁶ son como los definidos anteriormente,
 R² representa (R²)_n-A, y
 E representa un grupo saliente o enlazador, preferentemente puede ser cloro, bromo o yodo, una forma de anhídrido mixto, isocianato o isotiocianato.

65

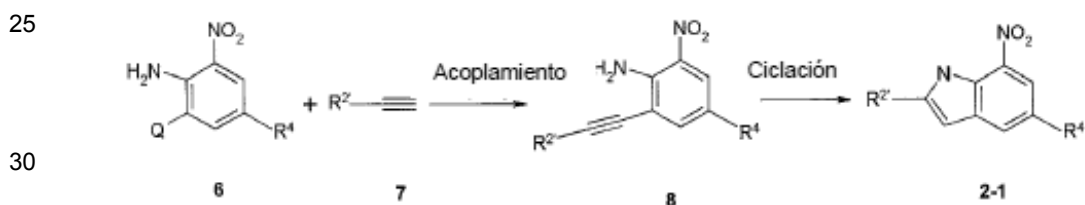
En el Esquema de reacción (1), la reducción se puede realizar mediante el uso de un catalizador ácido y un metal, o un catalizador metálico en presencia de gas hidrógeno. Se puede usar hierro, zinc, litio, sodio o estaño (generalmente, cloruro de estaño) como el metal, y ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.; o cloruro de amonio, etc. puede usarse como el catalizador ácido. También en la reacción de reducción usando un catalizador metálico en presencia de gas de hidrógeno, el paladio, níquel, platino, rutenio, rodio, etc. pueden mencionarse como el catalizador metálico, donde la presión de gas de hidrógeno convencional está en el intervalo de 1~3 atm.

R^6 en la Fórmula (4) incluye un grupo carbonilo, donde el grupo carbonilo significa un aldehído o una cetona. La reacción de aminación reductiva (RA) puede usar triacetoxiborohidruro de sodio $\{NaBH(OAc)_3\}$ o cianoborohidruro de sodio $(NaBH_3CN)$, etc.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo por reacción del compuesto (3) con el compuesto (5) usando una base tal como Et_3N , $EtN(iPr)_2$, DBU, N-metil-morfolina, metil-pirrolidina, K_2CO_3 , etc.

En el caso de un compuesto indol donde X es C, aquellos que tienen un sustituyente simple (7-nitro-indol, 2,3-dimetil-7-nitro-indol, etc.) pueden estar comercialmente disponibles y la mayoría de ellos se pueden sintetizar ciclando el acetileno intermedio tal como el compuesto (8) en el siguiente Esquema de reacción (2). Además, el compuesto (8) puede obtenerse mediante una reacción de acoplamiento del compuesto de halobenceno (6) con el compuesto de acetileno (7).

Esquema de reacción 2



en el Esquema de reacción (2) anterior,

R^2 y R^4 son como se definieron anteriormente, y Q representa yodo o bromo.

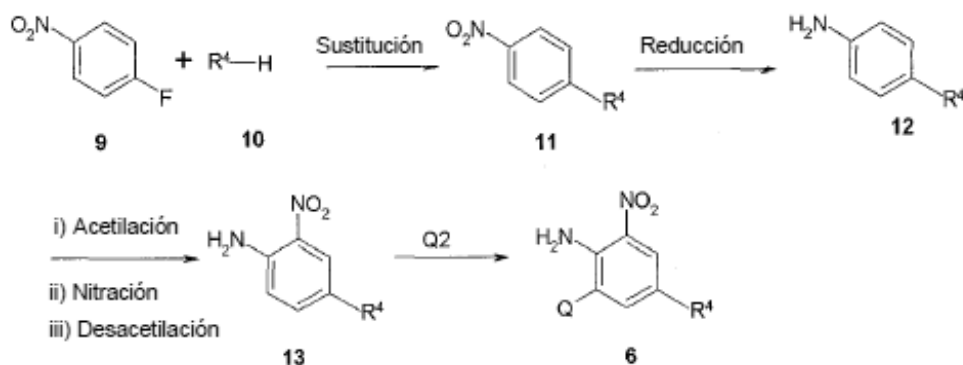
El compuesto (2-1) puede prepararse por una reacción de ciclación del compuesto de acetileno (8) en presencia de una base seleccionada de $KOBu^t$, K_2CO_3 , DBU, etc. o un catalizador metálico seleccionado de CuI , $Pd(II)$, etc.

La preparación del compuesto de acetileno (8) puede llevarse a cabo mediante la adición de una base en presencia de un catalizador metálico, donde $Pd(II)$, $Cu(I)$, etc. se usan como el catalizador metálico, y Et_3N , $Et_2N(iPr)$, DBU, N-metil-morfolina, metil-pirrolidina, K_2CO_3 , etc. se usan como la base.

El compuesto de acetileno (7) se encuentra usualmente comercialmente disponible, o puede prepararse por una reacción de acoplamiento de acetileno en presencia de $Pd(II)$ o $Cu(I)$ y una base de acuerdo con un método conocido en la técnica [Synthesis, 2004 59~61; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13,2005, 197~209; Journal of Organic Chemistry, 71, 2006, 167~175]. El acetileno usado es trimetilsililacetileno o 2-metil-3-butin-2-ol, y la base que se usa es dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, etc.

El compuesto de halobenceno (6) se puede obtener a partir de un compuesto de nitroanilina (13) con el uso de yodo o bromo como se describe en el siguiente Esquema de reacción (3).

Esquema de reacción 3



5
10
15 en el Esquema de reacción anterior (3), R⁴ y Q son como se definieron anteriormente.

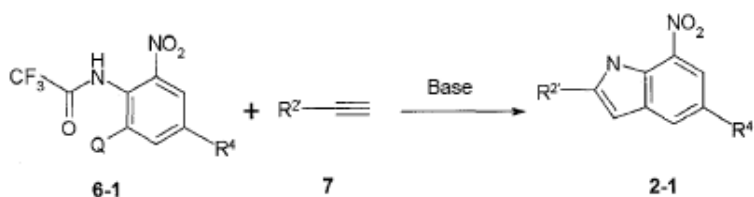
El compuesto de nitroanilina (13) está comercialmente disponible, o puede prepararse mediante acetilación, nitración y desacetilación a partir del compuesto nitro comercialmente disponible (11) o compuesto de anilina (12). El compuesto de anilina (12) que no es fácil de obtener comercialmente puede prepararse a partir del compuesto nitro (11). Asimismo, el compuesto nitro (11) también puede estar comercialmente disponible, o preparado a partir del compuesto de 4-fluoronitrobenzene (9). En el Esquema de reacción (3), el compuesto (10) de la Fórmula R⁴-H significa alcoholes y aminas comercialmente disponibles.

25 El material halogenante para preparar el compuesto (6) puede ser seleccionado de yodo, bromo, yodomonobromuro y yodomonocloruro, que pueden usarse junto con un ión de plata tal como nitrato de plata (AgNO₃), carbonato de plata (AgCO₃), sulfato de plata (Ag₂SO₄), etc.

30 Se usan reacciones de acetilación y nitración convencionales para obtener el compuesto (13) a partir del compuesto (12). La reacción de nitración se puede llevar a cabo mediante el uso de ácido nítrico no diluido a baja temperatura (-15 a 0 °C), o se pueden usar varios solventes como el dicloroetano o el diclorometano juntos. La reacción de reducción del grupo nitro puede llevarse a cabo además de la misma manera que el proceso para preparar el compuesto (3) en el Esquema de reacción (1) anterior.

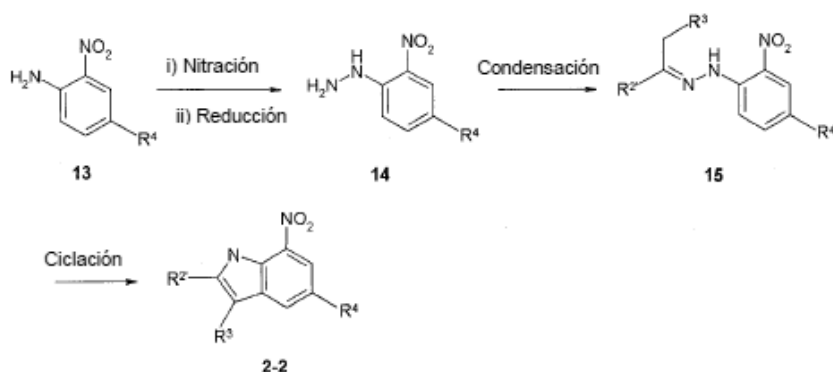
35 Como se muestra en el siguiente Esquema de reacción (4), el compuesto de indol puede obtenerse haciendo reaccionar directamente el compuesto sustituido con trifluoroacetilo (6-1) con el compuesto de acetileno (7).

Esquema de reacción 4



40
45
Mientras tanto, el compuesto de indol (2-2) puede obtenerse a partir del compuesto de nitroanilina (13) de acuerdo con la síntesis de indol de Fisher, como se describe en el siguiente Esquema de reacción (5).

50 Esquema de reacción 5



55
60
65

en el Esquema de reacción (5) anterior, R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

El compuesto (14) se encuentra comercialmente disponible, o puede prepararse mediante la modificación del grupo amina del compuesto (13) a grupo hidrazina de acuerdo con el método conocido en la técnica [Journal of the America Chemical Society, 198(48), 15374~75, 2006].

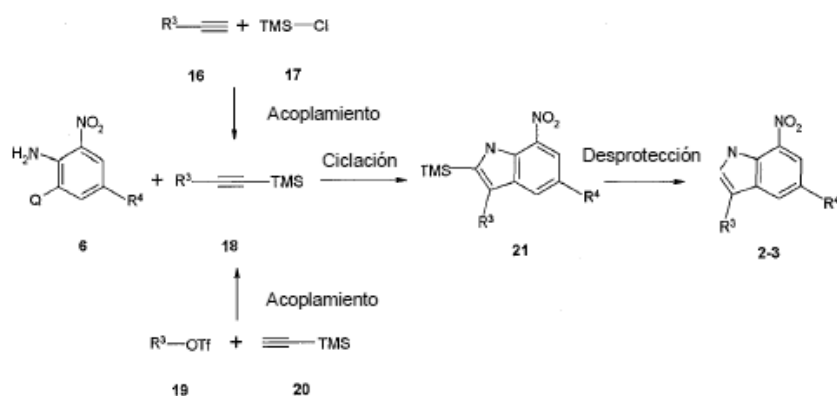
La hidrazina puede formarse por la reacción del grupo amina con NaNO_2 en presencia de ácido clorhídrico para introducir el grupo nitro, y mediante la reducción del grupo nitro usando SnCl_2 , donde la reacción se realiza usando solución de ácido clorhídrico con una concentración de 1 a 12N, preferentemente 4 a 8N.

El compuesto de hidrazona (15) puede prepararse por condensación del compuesto de hidrazina (14) con el compuesto de cetona en presencia de una base. Como la base pueden mencionarse los hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, etc., carbonatos de metales tales como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., acetatos de metales tales como acetato de sodio, etc., bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, etc., preferentemente acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc.

La preparación del compuesto (2-2) a través de una ciclación se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido, donde el ácido puede ser ácido polifosfórico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc., preferentemente ácido polifosfórico. El ácido polifosfórico puede usarse solo o en el estado de mezcla de hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, etc. La temperatura de reacción oscila entre 25 y 150 °C, y el tiempo de reacción oscila usualmente entre 5 min y 60 h, preferentemente 5 min y 12 h.

El compuesto (2-3) que tiene un sustituyente en la posición 3 del anillo de indol puede prepararse a través de la ciclación del compuesto de acetileno sustituido por TMS (18) junto con el compuesto (6), como se muestra en el siguiente Esquema de reacción (6).

Esquema de reacción 6

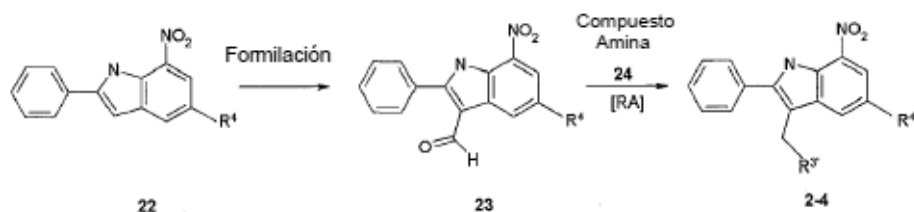


en el Esquema de reacción anterior (6), R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

Los compuestos (16), (17) y (20) están comercialmente disponibles, y el compuesto (19) puede obtenerse por una reacción de tosilación convencional a partir de un alcohol o fenol. Las preparaciones del compuesto TMS (18) o el compuesto (21) son los mismos que el proceso para preparar el compuesto (2-1) en el Esquema de reacción (2) anterior. El compuesto (2-3) puede obtenerse eliminando el grupo TMS, donde se puede usar TBNF (fluoruro de tetrabutilamonio) y una base.

El compuesto (2-4) en donde la posición 3 del anillo de indol está sustituida puede prepararse mediante la introducción del grupo formilo en el compuesto de indol (22) para dar el compuesto de aldehído (23) y llevando a cabo la reacción de aminación reductiva.

Esquema de reacción 7

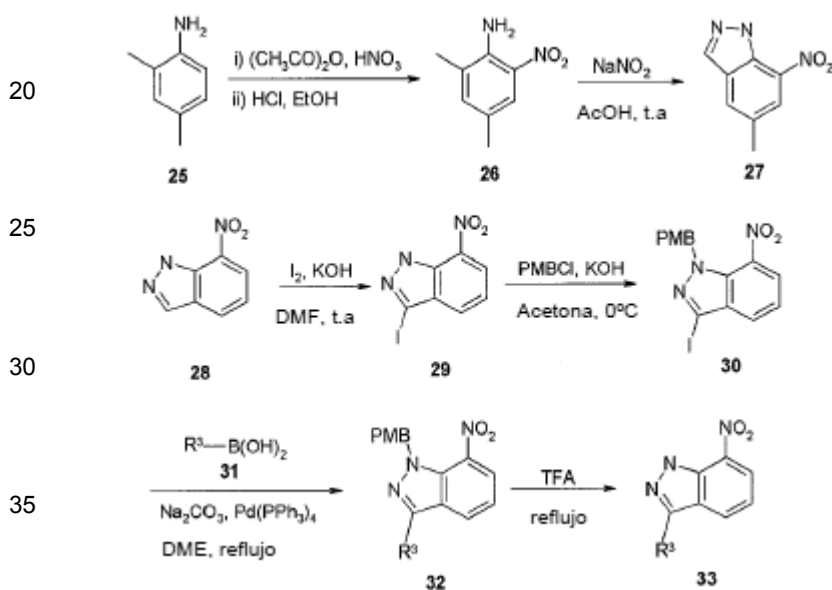


en el Esquema de reacción anterior (7),
 R^4 es como se definió anteriormente, y
 R^3 representa heterociclo que contiene amina.

5 La reacción de formilación puede llevarse a cabo usando DMF en presencia de una base, donde como la base puede mencionarse, n-butillitio, t-butillitio, LDA (diisopropilamina de litio), KHMDS (hexametildisilano potásico), etc. La reacción de aminación reductiva puede llevarse a cabo de la misma manera que el proceso para preparar el compuesto (1) en el Esquema de reacción (1) anterior.

10 El compuesto de indazol (27) o (33) puede prepararse como se describe en el siguiente Esquema de reacción (8). Primero, el propio anillo de indazol se puede obtener fácilmente calentando el compuesto de nitroanilina en presencia de ácido acético de acuerdo con la manera convencional. El compuesto (33) en donde la posición 3 del anillo de indazol está sustituida puede obtenerse a través de una reacción de sustitución usando el compuesto de yodo.

15 Esquema de reacción 8



40 Los compuestos cuyos métodos de preparación no se explican específicamente en la presente descripción se conocen *per se*, o aquellos que pueden prepararse a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un proceso conocido o un proceso similar al mismo.

45 En los procesos de acuerdo con la presente invención, las mezclas se separan convencionalmente por cromatografía de columna. En el caso de un producto final, puede separarse después de completar la reacción por recristalización o HPLC normal o de fase inversa. (Waters, Delta Pack, 300x50 mmI.D., C18 5µm, 100A). Cuando el producto se purifica a través de la recristalización o HPLC, el compuesto puede obtenerse en forma de sal con ácido trifluoroacético. Cuando se desea una sal con ácido clorhídrico, puede usarse resina de intercambio iónico.

50 Como se explicó anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención, los materiales de partida, intermedios, etc. para la preparación de los mismos puede obtenerse mediante diversos procesos, y dichos procesos para preparar los compuestos de la Fórmula (1) deben considerarse dentro del alcance de la presente invención.

Efecto

55 La presente invención proporciona además una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas a la necrosis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la Fórmula (1), sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de los mismos como un ingrediente activo junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

60 La necrosis y las enfermedades asociadas que pueden tratarse y/o prevenirse de acuerdo con la presente invención incluyen enfermedad hepática aguda/crónica (por ejemplo, hepatitis, fibrosis hepática, hepatocirrosis), enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), enfermedad cardíaca isquémica, lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico o lesión isquémica, pancreatitis, sepsis bacteriana/viral, diabetes mellitus o complicaciones diabéticas, enfermedad vascular diabética [en particular, estas diabetes son causadas por sustancias que destruyen las células pancreáticas y mediadas por virus, hiperglucemia, ácido

graso, dieta, toxina, estreptozotocina y similares], procolitis necrotizante, fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección viral (por ejemplo, VIH), esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome de diestrés respiratorio neonatal, asfixia, tuberculosis, endometriosis, angiastenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones esteroideas, gangrena, úlceras de presión, hemoglobinuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, síndrome compartimental, lesiones de médula espinal, glomerulonefritis, distrofia muscular, enfermedad metabólica hereditaria, enfermedad micoplásmica, ántrax, enfermedad de Andersen, enfermedad mitocondrial congénita, fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis, necrosis aséptica, etc. Además, la necrosis y enfermedades asociadas causadas por fármacos y sustancias tóxicas son seleccionadas del grupo que consiste en la necrosis asociada con alcoholismo, la exposición a, y/o administración y/o auto-administración de, cocaína, fármacos (por ejemplo, paracetamol), antibióticos, agentes anticancerígenos, adriamicina, puromicina, bleomicina, AINE, ciclosporina, toxinas químicas (por ejemplo, tetracloruro de carbono, cianuro, metanol, etilenglicol), gas venenoso, agroquímicos, metales pesados (por ejemplo, plomo, mercurio, cadmio), o lesión por exposición a radiactividad/UV y necrosis asociada a la misma.

En particular, la composición de acuerdo con la presente invención no solo exhibe los efectos para hepatoprotección y mejora de la función hepática, pero también muestra los efectos profilácticos y terapéuticos en la enfermedad hepática crónica, como el hígado graso, la fibrosis hepática, la hepatocirrosis, etc. y la enfermedad hepática aguda/crónica, tal como la hepatitis, etc., causada por virus o fármacos. En consecuencia, las complicaciones de la enfermedad hepática que incluyen, entre otras, la hipertensión portal también se pueden prevenir o tratar. Más particularmente, la composición médica de acuerdo con la presente invención también es eficaz para el tratamiento o prevención de la enfermedad hepática seleccionada de trasplante de hígado, hígado graso alcohólico o no alcohólico, fibrosis hepática, hepatocirrosis y hepatitis causada por virus o fármacos, y es eficaz para enfermedades hepáticas agudas/crónicas alcohólicas.

Además, la composición de acuerdo con la presente invención es eficaz para el tratamiento y prevención de hígado graso inducido por ácidos grasos o enfermedad hepática aguda/crónica derivada de hígado graso.

Como se usa en la presente, "tratamiento" significa la interrupción o el retraso del progreso de la enfermedad cuando se aplica al sujeto que muestra la aparición de los síntomas de la enfermedad, y "prevención" significa la interrupción o el retraso del signo de la aparición de la enfermedad cuando se aplica al sujeto que no muestra, pero que está en riesgo de la aparición de síntomas de la enfermedad.

La "composición farmacéutica" mencionada anteriormente puede comprender portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables o sus combinaciones, si es necesario, junto con los compuestos de la presente invención. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto en un organismo vivo. Existe un número de técnicas para administrar el compuesto, y estas incluyen, pero no se limitan a administración oral, por inyección, aerosol, parenteral y tópica.

Como se usa en la presente, "portador" significa a sustancia que facilita la incorporación del compuesto en las células o tejidos. Por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador típico que se usa para facilitar la introducción de diversos compuestos orgánicos en las células o tejidos de organismos vivos.

Como se usa en la presente, "diluyente" se define como una sustancia que se diluye en agua que disuelve el compuesto, además de estabilizar la forma biológicamente activa del compuesto del sujeto. Las sales disueltas en solución tampón se usan como diluyentes en la técnica. La solución tampón que se usa típicamente es solución salina tamponada con fosfato que imita la forma de sal de la solución humana. Los diluyentes de tampón rara vez alteran las actividades biológicas del compuesto, ya que las sales de tampón pueden controlar el pH de la solución en una concentración baja.

Como se usa en la presente, "farmacéuticamente aceptable" significa la propiedad que no perjudica las actividades biológicas y propiedades físicas del compuesto.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse como diversas formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con el propósito deseado. Para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, el ingrediente activo, específicamente, los compuestos de la Fórmula (1), sal farmacéuticamente aceptable o isómeros de los mismos se mezcla junto con varios portadores farmacéuticamente aceptables que pueden seleccionarse de acuerdo con la formulación a preparar. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como una preparación inyectable, preparación oral, etc., según el propósito deseado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse por los métodos conocidos en la técnica, que usan portadores farmacéuticos y excipientes conocidos en la técnica, y se incorporan en los recipientes en forma de dosis unitaria o en forma de dosis múltiples. La forma de la preparación puede ser soluciones, suspensiones o emulsiones en medios aceitosos o acuosos y contienen agentes dispersantes, agentes de suspensión o estabilizantes típicos. Además, por ejemplo, puede ser una forma de polvo seco que se pretende reconstruir disolviéndola en agua estéril y libre de pirógenos antes de su uso. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular en formas de supositorio mediante el uso de una base de supositorio típica, como la manteca de cacao u otros glicéridos. Como formas de dosificación sólidas para administración oral, pueden prepararse cápsulas, comprimidos, píldoras, polvo y gránulos, y las cápsulas y comprimidos son especialmente útiles. Preferentemente, los comprimidos y píldoras se preparan como formas

con recubrimiento entérico. Las formas de dosificación sólidas pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención junto con portadores tales como uno o más diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, almidón, etc., lubricantes tales como estearato de magnesio, desintegrante, aglutinante, etc.

5 Si es necesario, los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los contienen también se pueden administrar en combinación con otros agentes activos, incluidos los agentes citoprotectores, con diversos mecanismos de acción de diferentes tipos, especialmente los agentes existentes utilizados para la hepatoprotección, la mejora de la función hepática, y la prevención o el tratamiento de la enfermedad hepática - promotores de la regeneración de hepatocitos, adyuvantes funcionales hepáticos, agentes antivirales, inmunosupresores, inhibidores de la fibrosis, etc.

10 Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden coadministrarse con agentes profilácticos o terapéuticos para cualquier necrosis derivada de fármacos y enfermedades asociadas. Estos fármacos incluyen los fármacos para cualquier grupo de enfermedades, tales como antibióticos, agentes anticancerosos, agentes antivirales, antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, anticoagulantes, agentes que mejoran los lípidos, inhibidores de la muerte celular, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos/antiobesidad, agentes terapéuticos para enfermedades cardiovasculares, agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas, agentes antienvjecimiento, agentes terapéuticos para enfermedades metabólicas, etc.

20 Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden usarse para la prevención de la lesión celular y la necrosis posterior y las enfermedades asociadas derivadas de diversas causas, como las toxinas, y estas causas incluyen las especies reactivas de oxígeno (ROS), metales pesados, alcohol, alimentos, suplementos, radiación, dieta, etc.

25 La dosificación de los compuestos de la Fórmula (1) depende de la prescripción de un médico, teniendo en cuenta factores tales como el peso corporal, sexo, edad, estado de salud y dieta del paciente, naturaleza específica de la enfermedad, tiempo de administración del agente, método de administración, proporción de mezcla de agentes, y gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, la dosis necesaria para el tratamiento de un adulto suele ser de aproximadamente 1.0 mg a 2.000 mg por día, dependiendo de la intensidad y frecuencia de la administración. Cuando se administra a un adulto por vía intramuscular o intravenosa, la dosis total típicamente de aproximadamente 1,0 mg a 300 mg por día será suficiente cuando se administre por separado en una dosis única, pero para algunos pacientes puede ser deseable una dosis diaria más alta.

35 La presente invención proporciona además un método para preparar la composición para la prevención o el tratamiento de la necrosis y enfermedades asociadas, que comprende la etapa de mezclar los compuestos de la Fórmula (1), sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros como un ingrediente activo junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 La presente invención se explicará más específicamente mediante las siguientes preparaciones y ejemplos. En las siguientes preparaciones y ejemplos, M significa concentración molar, y N significa concentración normal.

45 Las siguientes preparaciones explican más en detalle las preparaciones de los intermedios que se requieren para la síntesis de los compuestos Ejemplo. Las abreviaturas utilizadas en las siguientes preparaciones y ejemplos son como sigue.

50 Ac: acetilo
 BOC: t-butoxicarbonilo
 Bu: butilo
 Bn: bencilo
 c-Pen: ciclopentilo
 c-Hex: ciclohexilo
 DME: dimetoxietano
 DCM: diclorometano
 55 DIPEA: diisopropiletilamina
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 DMF: N,N-dimetilformamida
 EDC: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidrocioruro
 Et: etilo
 60 Hex: n-hexano
 HOBt: hidroxibenzotriazol
 HBTU: (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato)
 i-Pr: isopropilo
 i-Pen: isopentilo
 65 KHMDs: potasio bis(trimetilsilil)amida
 LDA: diisopropilamida de litio

Me: metilo
 Ph: fenilo
 Pid: piperidina
 Piz: piperazina
 Pyd: pirrolidina
 Pro: prolina
 PMB: parametoxibencilo
 TEA: trietilamina
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
 THP: tetrahidropirano
 TMS: trimetilsililo
 TBNF: tetrabutylamoniofluoruro

Preparación 1: 2-Nitro-4-fenoxi-fenilamina

Etapa A: N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida

4-Fenoxi-anilina (4.16 g, 20.8 mmol) disponible comercialmente se disolvió en diclorometano (100 mL), y trietilamina (3.05 g, 31.1 mmol) y anhídrido acético (2.22 g, 20.8 mmol) se añadieron en gotas. La mezcla se agitó por 1 h a 0°C hasta la temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla se filtró usando diclorometano y cristalizó para dar el compuesto del título (4.50 g, 18.6 mmol)

Etapa B: N-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)acetamida

N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida (1.00 g, 4.03 mmol) preparada en la Etapa A se disolvió en ácido nítrico fumante (2 mL), y la mezcla se agitó por 2 h a -15°C. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 100 mL de agua helada, la cual se extrajo después con acetato de etilo. La solución orgánica extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título (0.67 g, 2.33 mmol).

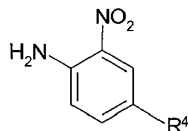
Etapa C: 2-Nitro-4-fenoxi-fenilamina

N-(2-nitro-4-fenoxi-fenil)acetamida (0.67 g, 2.33 mmol) preparada en la Etapa B se disolvió en metanol (5 mL), 6.0N hidróxido de sodio (1.5 mL) se añadió a esta, y la mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, 6.0N solución de ácido clorhídrico acuoso (1.3 mL) y solución de cloruro de amonio (100 mL) se añadieron a esta. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se recrystalizó a partir de diclorometano y hexano para dar el compuesto del título (521 mg, 2.12 mmol).

Masa [M+H] = 230

Preparaciones 2 a 7:

Anilinas comercialmente disponibles se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 1 para sintetizar los Compuestos de la Preparación en la siguiente tabla.



Preparación	R ⁴	Masa[M+1]
2	cloro	172
3	etoxi	182
4	fluoro	156
5	CO ₂ Et	196
6	CH ₂ -CO ₂ Et	210
7	metoxi	168

Preparación 8: 5-Metil-2-(piridin-2-il)-7-nitro-1H-indol

Etapa A: Hidrocloruro de (2-nitro-4-metil-fenil)-hidrazina

5 La 4-metil-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible (40 g, 0.23 mol) se disolvió en 12N-ácido clorhídrico (100 mL), a la cual nitrito de sodio (16 g, 0.23 mol) disuelto en agua (50 mL) se añadió lentamente en gotas a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 min a 0°C. Después de bajar la temperatura de la mezcla de reacción hasta 0°C, cloruro de estaño (II) (132 g, 0.70 mol) disuelto en 100 mL de 12N-ácido clorhídrico se añadió lentamente en gotas a esta. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a 0°C hasta la temperatura ambiente. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de 6N-HCl, y se secó para dar el compuesto del título (30 g, Rendimiento 63%).

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 9.21(s, 1H), 7.98(d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.55(dd, J=2.4, 9.6Hz, 1H), 4.74(br s, 2H)

15 Etapa B: Hidrocloruro de N-[(4-metil-2-nitro-fenil)-N'-[1-(piridin-2-il)-etilideno]hidrazina

Hidrocloruro de (2-nitro-4-metil-fenil)-hidrazina (30 g, 0.14 mol) preparado en la Etapa A y piridinametilcetona (14.4 mL, 0.16 mol) se disolvieron en metanol (300 mL), y acetato de sodio (14.2 g, 0.17 mol) se añadió a esto. La mezcla de reacción se agitó por 8 h a temperatura ambiente. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y metanol, y se secó para dar el compuesto del título (30 g, Rendimiento 82%).

20

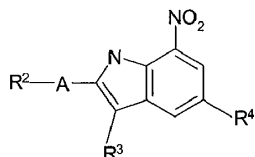
Etapa C: 5-Metil-2-(piridin-2-il)-7-nitro-1H-indol

25 Al hidrocloruro de N-[(4-metil-2-nitro-fenil)-N'-[1-(piridin-2-il)-etilideno]hidrazina (13 g, 46 mmol) preparado en la Etapa B se añadió ácido polifosfórico (100 mL), el cual se calentó después por 4 h a 100°C. Después del completamiento de la reacción, agua se añadió a la mezcla de reacción, y se recogió el sólido insoluble en agua. Este sólido se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (6.0 g, Rendimiento 49%).
Masa [M+H] = 253

30 Preparaciones 9 a 15:

Nitroanilinas comercialmente disponibles, el compuesto preparado en la Preparación 3, piridina, pirazinacetona, etc. se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 8 para sintetizar los Compuestos de la preparación en la siguiente tabla.

35



40

Preparación	R ² -A	R ⁴	R ³	Masa[M+1]
9	piridin-2-ilo	H	H	239
10	pirazin-2-ilo	Me	H	254
11	pirazin-2-ilo	H	H	240
12	5-metil-piridin-2-ilo	H	H	253
13	piridin-2-ilo	etoxi	H	283
14	piridin-2-ilo	fenoxi	H	331
15	fenilo	Me	Me	266

45

50

55

Preparación 16: 2-Bromo-6-nitro-4-fenoxi-fenilamina

60 2-Nitro-4-fenoxi-fenilamina (2.3 g, 10 mmol) preparada en la Preparación 1 se disolvió en DCM (30 mL), Br₂ (720 ul, 35%) se añadió a esta a 0°C, y la mezcla se agitó por 2 h. Después del completamiento de la reacción, se añadió solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.84 g, Rendimiento 92%).
Masa [M+H] = 309

65

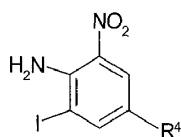
Preparación 17: 2-Amino-5-metil-3-nitro-fenilyoduro

4-Metil-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible (20 g, 131.5 mmol) se disolvió en etanol (300 mL), nitrato de plata (27 g, 157.7 mmol) y yodo (40 g, 157.7 mmol) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó por 8 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con 100 mL de acetato de etilo, y se concentró. Agua se añadió al residuo, la cual se extrajo después con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (29 g, Rendimiento 69%).

$^1\text{H-NM}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7.94(s, 1H), 7.75(s, 1H), 6.48(br s, 2H), 2.23(s, 3H)

Preparaciones 18 a 22:

Nitroanilinas comercialmente disponibles y los compuestos preparados en las Preparaciones 1 a 7 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 17 para sintetizar los Compuestos de la Preparación en la siguiente tabla.



Preparación	R ⁴	Masa[M+1]
18	H	264
19		298
20	CO ₂ Et	336
21	F	282
22	CH ₂ CO ₂ Et	350

Preparación 23: p-(BOC-amino)-fenil-acetileno

p-Aminofenil-acetileno (1.17g, 10 mmol) se añadió a DCM (30 mL), y Et₃N (2.8 mL, 20 mmol) se añadió a esto. (BOC)₂O (2.3 g, 10 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, se añadió HCl 1N, el cual se extrajo después con EtOAc y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

Masa [M+H] = 117

Preparación 24: 5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

Etapa A: 4-Metil-2-nitro-6-(fenilacetileno)-fenilamina

2-Amino-5-metil-3-nitro-fenilyoduro (7 g, 25.2 mmol) preparado en la Preparación 17 y fenilacetileno (3.3 mL, 30.22 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (100 mL). Trietilamina (11 mL, 75.5 mmol), dicloro(bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (1.8 g, 2.52 mmol) y yoduro de cobre (I) (0.48 g, 2.52 mmol) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó por 8 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (4.5 g, Rendimiento 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 7.93(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.39(m, 3H), 6.62(br s, 2H), 2.26(s, 3H)

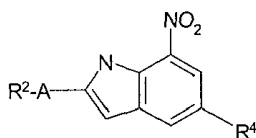
Etapa B: 5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

4-Metil-2-nitro-6-(fenilacetileno)-fenilamina (4.5 g, 17.8 mmol) preparada en la Etapa A se disolvió en tetrahidrofurano (120 mL) y N-metil-pirrolidinona (30 mL). Se añadió t-butoxido de potasio (4 g, 35.7 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.0 g, Rendimiento 22%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.53(br s, 1H), 8.02(d, J=7.6Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.09(m, J=2.0Hz, 1H), 2.49(s, 3H)

Preparaciones 25 a 40:

Los compuestos preparados en las Preparaciones 16, 18 a 22, compuestos de acetileno comercialmente disponible, y el compuesto preparado en la Preparación 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 24 para sintetizar los Compuestos de la Preparación en la siguiente tabla.



Preparación	R ² -A	R ⁴	Masa[M+1]
25	Ph-	F	256
26	Ph-	Cl	272
27	Ph-	OPh	330
28	Ph-	CO ₂ H	282
29	Ph-	CH ₂ CO ₂ H	296
30	p-HO ₂ C-Ph-	Me	296
31	p-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
32	m-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
33	o-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
34	p-HO ₂ CCH ₂ -Ph-	Cl	330
35	m-HO ₂ CCH ₂ -Ph-	Cl	330
36	p-MeO-Ph-	Cl	302
37	m-F-Ph-	CO ₂ H	300
38	p-MeO-Ph-	CO ₂ H	312
39	BOC-NH-Ph-	Cl	287
40	BOC-NH-Ph-	CO ₂ H	297

Preparación 41: 5-cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol

Etapa A: 5-Cloro-7-nitro-3-fenil-2-trimetilsilil-1H-indol

2-Amino-5-cloro-3-nitro-fenilyoduro (1.5 g, 4.90 mmol) preparado en la Preparación 19 y 1-fenil-2-trimetilsililacetileno (4.3 g, 24.50 mmol) se disolvieron en DMF (50 mL). Acetato de paladio (0.11 g, 0.5 mmol), cloruro de litio (0.21 g, 4.90 mmol) y trietilamina (2.48 g, 24.50 mmol) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó con calentamiento por 3 h hasta 100°C. Después del completamiento de la reacción, agua se añadió a la mezcla de reacción, la cual se extrajo después con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.05 g, Rendimiento 87%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.78(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.38~7.48(m, 5H), 0.26(s, 9H)

Etapa B: 5-cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol

5-Cloro-7-nitro-3-fenil-2-trimetilsilil-1H-indol (1.5 g, 4.35 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), y 1M solución de fluoruro de tetrabutilamonio (5.2 mL, 5.2 mmol) se añadió en gotas a esto a 0°C. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.2 g, Rendimiento 100%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.03(br s, 1H), 8.24(d, J=8Hz, 2H), 7.62(m, 3H), 7.55(m, 2H), 7.43(m, 1H)

Preparación 42: Ácido [3-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il]-carboxílico

Etil éster del ácido 3-yodo-4-amino-5-nitro-1-benzoico preparado en la Preparación 20 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en las Etapas A y B de la Preparación 41 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.94(br s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.48(m, 5H), 4.42(q, 2H), 1.43(t, 3H), 0.27(s, 9H)

5 Preparación 43: 5-Cloro-7-nitro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol

Etapa A: 5-Cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

10 7-Nitro-5-cloro-2-fenil-1H-indol (1.0g, 3.67 mmol) preparado en la Preparación 26 se disolvió en diclorometano (20 mL). Fosforiloxiclورو (0.84g, 5.50 mmol) y DMF (0.80g, 11.01 mmol) se añadieron en gotas a esto a 0°C , y la mezcla se agitó por 6 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la reacción se apagó por una solución de sodio hidrógeno carbonato acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.5g, Rendimiento 45%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.89(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.53(m, 3H)

Etapa B: 5-Cloro-7-nitro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol

20 5-Cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol (0.5 g, 1.66 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en dicloroetano (20 mL). Ácido acético (0.10 g, 1.66 mmol), 2-oxopiperazina (0.3 g, 3.32 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.71g, 3.32 mmol) se añadieron en gotas a esto, y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.55g, Rendimiento 86%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 9.89(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.53(m, 3H)

Preparación 44: 5-Cloro-3-(morfolin-4-il)metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

30 5-Cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Etapa A de la Preparación 43 y morfolina se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B de la Preparación 43 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.86(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.77(d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 7.47~7.56(m, 3H), 3.70(m, 4H + 2H), 2.49(m, 4H)

35 Preparación 45: 5-Metil-7-nitro-1H-indazol

Etapa A: 4,6-Dimetil-2-nitro-fenilamina

40 2,4-Dimetilanilina (8.0 g, 66.0 mmol) se disolvió en anhídrido acético (50 mL), y ácido nítrico (5 mL) se añadió lentamente en gotas a esto a 0°C . Después de agitar por 30 min, la mezcla se diluyó con agua helada (200 mL). Ácido clorhídrico conc. (10 mL) se añadió en gotas a esto, y la mezcla resultante se agitó bajo reflujo por 4 h. Después que la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con solución de hidróxido de amonio acuoso. El sólido naranja resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (10.6 g, Rendimiento 97%).

45 Etapa B: 5-Metil-7-nitro-1H-indazol

50 4,6-Dimetil-2-nitro-fenilamina (10.6 g, 64.08 mmol) preparada en la Etapa A se disolvió en ácido acético (150 mL). Nitrito de sodio (5.3 g, 76.90 mmol) se añadió en gotas a esto, y la mezcla se agitó por 12 h. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1.0 g, Rendimiento 9%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.29(br s, 1H), 8.18(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.93(s, 1H), 2.58(s, 3H)

55 Preparación 46: 3-(4-Metoxi-fenil-1-il)-7-nitro-1H-indazol

Etapa A: 3-Yodo-7-nitro-1H-indazol

60 7-Nitroindazol (1.60 g, 9.80 mmol) se disolvió en DMF (100 mL) e hidróxido de potasio (2.20 g, 39.20 mmol) y yodo (4.98 g, 19.61 mmol) se añadieron en gotas a esto. Después de agitar por 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con 10% solución de bisulfito de sodio acuoso. El sólido resultante se recogió y se secó para dar el compuesto del título (2.50 g, Rendimiento 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.49(br s, 1H), 8.45(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.41(t, 1H)

65 Etapa B: 3-Yodo-7-nitro-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol

3-Yodo-7-nitro-1H-indazol (2.50 g, 8.65 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en acetona (50 mL). Hidróxido de potasio (0.73 g, 12.97 mmol) y 4-metoxibencilcloruro (1.63 g, 10.38 mmol) se añadieron en gotas a esto a 0°C, y la mezcla se agitó por 2 h. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3.2 g, Rendimiento 91%).
¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 8.08(d, J=8Hz, 1H), 7.83(d, J=8Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 6.97(d, J=8Hz, 1H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 3.72(s, 3H)

10 Etapa C: 3-(4-Metoxi-fenil-1-il)-7-nitro-1H-indazol

3-Yodo-7-nitro-1-(4-metoxibencil)-1H-indazol (1.50 g, 3.67 mmol) preparado en la Etapa B se disolvió en dimetoxietano (20 mL). Carbonato de sodio (1.17 g, 11.01 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (0.84 g, 5.50 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.43 g, 0.37 mmol) se añadieron en gotas a esto, y la mezcla se agitó bajo reflujo por 2 h. Después que la solución de reacción se enfrió, esta se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (20 mL). Después que la mezcla se agitó bajo reflujo por 5 h, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0.85 g, Rendimiento 86%).
¹H-NMR (400HMz, CDCl₃); δ 11.33(br s, 1H), 8.39(t, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 7.36(t, 1H), 7.08(d, J=8Hz, 2H), 3.91(s, 3H)

25 Preparación 47: 4-[(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona

Etapa A: 1-BOC-5-metil-7-nitro-2-fenil-indol

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 24, (BOC)₂O y DMAP se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 23 para dar el compuesto del título.

30 Etapa B: 1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol

1-BOC-5-metil-7-nitro-2-fenil-indol (3.5 g, 10 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en tetracloruro de carbono (30 mL). N-bromosuccinimida (NBS, 2.3g, 13 mmol) y peróxido de benzoilo (100 mg) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó bajo reflujo por 4 h a 80°C. Después de la filtración, la fracción sólida se eliminó. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con DCM. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2.3 g, Rendimiento 46 %).

40 Etapa C: 4-[(1-BOC-3-bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona

1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol preparado en la Etapa B (1.0 g, 2 mmol) se disolvió en DCM (10 mL). Et₃N (560 uL, 4 mmol) se añadió, 2-oxo-piperazina (300 mg, 3 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, solución de NH₄Cl saturado acuoso se añadió, y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Después de secarse, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título (825 mg, Rendimiento 78 %).

Etapa D: [(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona

4-[(1-BOC-3-bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona (825 mg, 1.6 mmol) preparada en la Etapa C se disolvió en dietiléster (5 mL). Se añadió HCl (4 M solución de dioxano, 5 mL) y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó, y se usó en la próxima reacción.

Masa [M+H] = 429

55 Preparación 48: 4-[(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-morfolina

1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol preparado en la Etapa B de la Preparación 47 y morfolina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en las Etapas C y D de la Preparación 47 para dar el compuesto del título.

60 Masa [M+H] = 416

Ejemplo de referencia 1: Ciclopentil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

Etapa A: 7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol

65

5-Metil-7-nitro-2-(piridin-2-il)-1H-indol (6.9 g, 27.3 mmol) preparado en la Preparación 8 se disolvió en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano (130 mL), metanol (1 mL) y agua (130 mL), y NH₄Cl (14.6 g, 27.3 mmol) se añadió a esta. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C, hierro en polvo (15.2 g, 273 mmol) se añadió a esta, y la mezcla se agitó por 30 min. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita para eliminar el sólido. Cierta cantidad del solvente se eliminó a presión reducida de la solución resultante, la cual se extrajo después con EtOAc. El material orgánico extraído se secó sobre MgSO₄, y el solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (5.0 g, Rendimiento 40%).

Etapa B: Ciclopentil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol (5 g, 22.4 mmol) preparado en la Etapa A y ciclopentanona (1.88 g, 22.4 mmol) se añadieron a dicloroetano (50 mL). Se añadió NaBH(OAc)₃ (9.5 g, 44.8 mmol) a esto, y la mezcla se agitó por 12 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con solución de NaHCO₃ saturado acuoso, y se extrajo con diclorometano y EtOAc. El material orgánico extraído se lavó con agua y solución de NaCl acuoso, y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar el compuesto del título (3.77 g, Rendimiento 58%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.73(br s, 1H), 8.53(d, J=4.8Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.13(m, 1H), 6.91(d, J=2.0Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.32(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.60(br s, 1H), 2.41(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.65(m, 4H), 1.51(m, 2H)

Ejemplo 2: Ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 24 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en las Etapas A y B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 10.91(brs, 1H), 7.75(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.64(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.02(s, 1H), 5.20(m, 1H), 3.57(m, 2H), 3.51(m, 5H), 3.14(m, 2H), 2.29(m, 4H), 2.24(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.53(m, 2H)

Ejemplo de referencia 3: [5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

5-Cloro-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 26 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa A del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 10.96(brs, 1H), 7.76(d, 2H), 7.46(t, 2H), 7.30(t, 1H), 6.75(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.13(s, 2H)

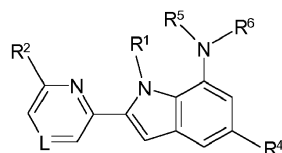
Ejemplo de referencia 4: (Tetrahidropiran-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 y 4-oxo-tetrahidropirano se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (25 mg, Rendimiento 36%).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.65(br s, 1H), 8.49(d, J=4.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(m, 1H), 7.13(m, 1H), 6.92(d, J=2.0Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.27(s, 1H), 3.92(m, 1H), 3.49(m, 3H), 2.39(s, 3H), 1.95(m, 2H), 1.30(m, 2H)

Ejemplos de referencia 5 a 19:

Los compuestos preparados en las Preparaciones 8 a 15 y aldehído o cetona comercialmente disponibles se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para sintetizar los Compuestos de los Ejemplos en la siguiente tabla.



Ejemplo	R ¹	L	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ NMR					
	H	N	H	H	H	c-Pen
5	(400MHz, CDCl ₃); δ 9.72(br s, 1H), 9.08(d, 1H), 8.40(m, 1H), 8.37(m, 1H), 7.12(m, 2H), 7.03(t, 1H), 6.56(d, 1H), 4.94(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.77~1.48(m, 6H)					
	H	N	H	Me	H	c-Pen
6	(400MHz, CDCl ₃); δ 9.55(br s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.41(d, J=4.0Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.38(s, 1H), 3.95(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.06(m, 2H), 1.71~1.49(m, 6H)					

ES 2 691 068 T3

5	H	C	H	H	H	c-Pen
7	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.48(m, 1H), 7.81(d, 1H), 7.72(m, 1H), 7.12(m, 1H), 7.08(d, 1H), 7.01(s, 1H), 6.97(t, 1H), 6.44(d, 1H), 3.81(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.27(m, 2H)					
10	H	C	H	H	H	THP
8	(400MHz, MeOH-d ₄ /CDCl ₃); δ 10.91(br s, 1H), 8.51(m, 1H), 7.85(d, 1H), 7.75(m, 1H), 7.16(m, 1H), 7.09(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.98(t, 1H), 6.42(d, 1H), 3.89(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.44(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.88(m, 2H)					
15	H	C	H	OPh	H	c-Pen
9	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.07(br s, 1H), 8.55(d, J=4.0Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.01(m, 3H), 6.93(d, J=4.0Hz, 1H), 6.69(d, J=4.0Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 3.81(m, 1H), 3.70(br s, 1H), 1.96(m, 2H), 1.60(m, 4H), 1.41(m, 2H)					
20	H	C	H	OEt	H	c-Pen
10	(400MHz, CDCl ₃); δ 9.86(br s, 1H), 8.56(d, J=4.8Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.17(m, 1H), 6.94(d, J=2.0Hz, 1H), 6.54(d, J=2.0Hz, 1H), 6.22(d, J=2.0Hz, 1H), 4.11(q, 2H), 3.91(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.76~1.63(m, 4H), 1.54~1.46(m, 5H)					
25	H	C	H	Me	H	c-Hex
11	(500MHz, CDCl ₃); δ 10.46(br s, 1H), 8.48(d, J=4.9Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.92(d, J=1.8Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 3.30(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.98(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.60(m, 1H), 1.31(m, 2H), 1.39(m, 1H), 0.95(m, 1H)					
30	H	C	H	Me	H	1-acetil-piperidin-4-ilo
12	(500MHz, CDCl ₃ & MeOH-d ₄); δ 8.42(d, J=4.9Hz, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.33(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.17(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.13(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.39(m, 2H)					
35	H	C	H	Me	H	4-Me-piperidin-4-ilo
13	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.75(br s, 1H), 8.45(d, J=4.8Hz, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.68(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.90(d, J=2.0Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.24(s, 1H), 3.30(m, 1H), 2.73(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.08(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.33(m, 2H)					
40	H	C	H	Me	H	1-bencil-pirrolidin-3-ilo
14	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.72(br s, 1H), 8.49(m, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(m, 1H), 7.31~7.21(m, 5H), 7.08(m, 1H), 6.89(d, J=2.0Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.09(br s, 1H), 3.61(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.44(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.25(m, 1H), 1.61(m, 1H)					
45	H	C	H	Me	H	(c-Pen)metilo
15	(500MHz, CDCl ₃); δ 10.54(br s, 1H), 8.48(m, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.12(m, 1H), 6.93(d, J=2.5Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.07(d, J=7.3Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.05(m, 1H), 1.69~1.51(m, 6H), 1.19(m, 2H)					
50	H	C	H	Me	-(CH ₂) ₅ -	
16	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃); δ 9.44(br s, 1H), 8.59(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.68(t, 1H), 7.14(m, 2H), 6.93(d, 1H), 6.68(s, 1H), 3.11(m, 4H), 2.44(s, 3H), 1.84(m, 4H), 1.64(m, 2H)					
55	H	C	H	Me	Me	Me
17	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.48(d, 2H), 7.55(m, 1H), 7.45(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.61(d, 1H), 2.90(s, 6H), 2.34(s, 3H)					
60	Me	C	H	Me	H	c-Pen
18	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.67(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.35(s, 1H), 4.12(s, 3H), 3.90(m, 1H), 3.83(br s, 1H), 2.389s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.80~1.55(m, 6H)					
65	H	C	Me	Me	H	c-Pen
19	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.26(br s, 1H), 7.59(m, 2H), 6.94(m, 1H), 6.89(d, 1H), 6.82(s, 1H), 6.19(s, 1H), 3.73(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.42(m, 4H), 1.45(m, 2H)					

Ejemplo de referencia 20: (1-Ciclohexanon-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

Etapa A: (1,4-Dioxa-[4.5]dec-8-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]amina

5 7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 y 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

Etapa B: (1-Ciclohexanon-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

10

(1,4-Dioxa-[4.5]dec-8-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]amina (30 mg, 0.13 mmol) preparada en la Etapa A se disolvió en acetona (10 mL) y agua (5 mL). Solución de ácido clorhídrico 1N (1 mL) se añadió a esta, y la mezcla se agitó por 8 h a 80°C. Después del completamiento de la reacción, solución de NaHCO₃ saturado acuoso se añadió. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar el compuesto del título (10 mg, Rendimiento 23%).

15

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.72(br s, 1H), 8.48(d, J=4.4Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.73(m, 1H), 7.13(m, 1H), 6.92(d, J=2.0Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.32(s, 1H), 3.78(m, 1H) 2.41(s, 3H), 2.35(m, 4H), 2.20(m, 2H), 1.52(m, 2H)

20

Ejemplo 21: 4-[(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-ciclohexan-1-ona

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 20 para dar el compuesto del título.

25

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.09(s, 1H), 7.76(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.45(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.79(d, J=1.25 Hz, 1H), 6.74(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.32(d, J=1.85 Hz, 1H), 5.66(m, 1H), 3.92(m, 1H), 2.55(m, 2H), 2.38-2.21(m, 4H), 1.72(m, 2H)

Ejemplo de referencia 22: N-(5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il)-benzamida

30

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol (45 mg, 0.20 mmol) preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 se disolvió en diclorometano (10 mL). Et₃N (0.56 mL, 0.4 mmol) y cloruro de benzoilo (0.03 mL, 0.22 mmol) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar el compuesto del título (18 mg, Rendimiento 27%).

35

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 10.98(br s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.50(d, J=4.9Hz, 1H), 7.90(d, J=7.4Hz, 2H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.69(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.14(m, 1H), 6.95(d, J=1.8Hz, 1H), 2.41(s, 3H)

Ejemplo de Referencia 23: 1-Etil-3-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-urea

40

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 y etilisocianato se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

45

¹H-NMR (400MHz, MeOH-d₄); δ 8.53(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.72(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.17(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.95(s, 1H), 3.27(q, 2H), 2.41(s, 3H), 1.14(t, 3H)

Ejemplo de referencia 24: 1-Fenil-3-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-urea

50

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 y fenilisocianato se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃/MeOH-d₄); δ 8.52(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.73(m, 1H), 7.45(d, 2H), 7.30(t, 2H), 7.21(s, 1H), 7.18(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.04(m, 1H), 6.96(s, 1H), 2.42(s, 3H)

Ejemplo de referencia 25: (2-Piridin-2-il-1H-indol-7-il)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

55

2-Piridin-2-il-7-nitro-1H-indol preparado en la Preparación 9 y 2-tiofenosulfonilcloruro se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 1 y Ejemplo 22 secuencialmente para dar el compuesto del título.

60

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.25(br s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.66(m, 1H), 7.60(br s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.43~7.40(m, 2H), 7.13(m, 1H), 6.97(d, 1H), 6.94~6.86(m, 2H), 6.74(d, 1H)

Ejemplo de referencia 26: [5-Metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico

65

7-Amino-5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 1 y 2-tiofenosulfonilcloruro se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.13(br s, 1H), 8.51(d, 1H), 7.81(m, 2H), 7.68(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.10(m, 2H), 6.88(d, 1H), 6.69(s, 1H), 2.36(s, 3H)

Ejemplo de referencia 27: Ciclopentil-metil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

Ciclopentil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina preparada en el Ejemplo 1 y formaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.53(br s, 1H), 8.63(d, 1H), 7.80(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.79(m, 2H), 6.96(s, 1H), 6.81(s, 1H), 3.73(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.91~1.21(m, 8H)

Ejemplo 28: Etil éster del ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

10 Etapa A: Etil éster del ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico

15 Ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (14.1 g, 50 mmol) preparado en la Preparación 30 se disolvió en etanol (40 mL). Ácido sulfúrico conc. (10 mL) se añadió a esto, y la mezcla se agitó por 2 h a 50 °C. Después del completamiento de la reacción, se añadió NaOH 1N a la mezcla de reacción, la cual se extrajo después con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de EtOAc y hexano para dar el compuesto del título (14.1 g, Rendimiento 95%).

Etapa B: Etil éster del ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

20 Etil éster del ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Etapa A y ciclopentanona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.47(brs, 1H), 7.90(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.18(s, 1H), 6.83(s, 1H), 4.41(q, 2H), 3.87(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.49(m, 4H), 1.39(t, 3H)

25 Ejemplo 29: Ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

Etapa A: 5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

30 Etil éster del ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (10 g, 29 mmol) preparado en la Etapa A del Ejemplo 28 se disolvió en metanol (100 mL), y LiBH_4 (1M solución de THF, 4 mL) se añadió a esto a 0°C. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó por 3 h. Una pequeña cantidad de agua se añadió para apagar la reacción. El metanol se eliminó a presión reducida. HCl 1N se añadió a el residuo, el cual se extrajo después con EtOAc, se secó, y se usó en la próxima reacción sin purificación adicional.

35 Etapa B: Ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado en la Etapa A se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

40 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4); δ 7.88(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.16(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.03(m, 1H), 2.13(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 4H)

Ejemplo 30: Ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

45 Etil éster del ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico (5 g, 14.3 mmol) preparado en el Ejemplo 28 se añadió a una mezcla de solventes de MeOH (20 mL) y agua (20 mL). NaOH (1.3 g, 33.8 mmol) se añadió a esto, y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, MeOH se eliminó a presión reducida, y HCl 1N se añadió al residuo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó a partir de EtOAc y n-Hex para dar el compuesto del título.

50 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4); δ 7.88(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.16(s, 1H), 6.85(s, 1H), 4.03(m, 1H), 2.13(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 4H)

Ejemplo 31: Etil éster del ácido 2-[7-(Ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético

55 Ácido 2-(2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il)acético preparado en la Preparación 29 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.12(brs, 1H), 7.67(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.16(q, 2H), 3.93(m, 1H), 3.66(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.59(t, 3H), 1.26(t, 3H)

60 Ejemplo 32: 2-[7-(Ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol

Etil éster del ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético preparado en el Ejemplo 31 y ciclopentanona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 29 para dar el compuesto del título (257 mg, Rendimiento 80%).

65 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{MeOH-d}_4$); δ 7.71(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.89(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.32(s, 1H), 3.97(m, 1H), 3.87(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.62(m, 4H)

Ejemplo 33: Ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético

Etil éster del ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético preparado en el Ejemplo 31 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃+MeOH-d₄); δ 11.31(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.05(s, 1H), 6.65(s, 1H), 3.89(m, 1H), 1.88(m, 7H), 1.41(m, 3H)

Ejemplo 34: Ácido 2-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético

Etil éster del ácido 2-(2-fenil-7-amino-1H-indol-5-il)-acético preparado como un intermediario en el proceso del Ejemplo 31 y 4-oxo-tetrahidropirano se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa B del Ejemplo 1 y Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 10.88(br s, 1H), 7.81(d, J=8Hz, 2H), 7.43(m, 2H), 7.28(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.29(s, 1H), 5.23(m, 1H), 3.92(d, J=8Hz, 2H), 3.67(m, 1H), 3.47(m, 2H), 3.14(s, 2H), 2.06(m, 2H), 1.48(m, 2H)

Ejemplo 35: Ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético

Etil éster del ácido 2-(2-fenil-7-amino-1H-indol-5-il)acético preparado como un intermediario en el proceso del Ejemplo 31 y 1,1-dioxo-tetrahydro-tiopiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa B del Ejemplo 1 y Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 10.90(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 2H), 7.43(t, 2H), 7.29(m, 1H), 6.69(q, 2H), 6.28(s, 1H), 5.35(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.16(s, 2H), 2.33(m, 2H), 2.02(m, 2H)

Ejemplo 36: (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

Etapa A: 5-Yodometil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol (804 mg, 3 mmol) preparado en la Etapa A del Ejemplo 29 se disolvió en THF (10 mL), e imidazol (408 mg, 6 mmol) y trifetilfosfina (1.52 g, 6 mmol) se añadieron a esto. Yodo (453 mg, 3.9 mmol) se añadió a la mezcla, la cual se agitó después por 2 horas. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el producto se usó en la próxima reacción sin purificación adicional.

Etapa B: 5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

5-Yodometil-2-fenil-7-nitro-1H-indol (850 mg, 2.5 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en THF (10 mL). 1,1-Dioxo-tiomorfolina (405 mg, 2.25 mmol) se añadió a esto, y la mezcla se agitó por 2 h. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El residuo se recrystalizó a partir de DCM y hexano para dar el compuesto del título (625 mg, Rendimiento 65%).

Etapa C: (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado en la Etapa B y tetrahidropiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 8.38(br s, 1H), 7.69(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.32(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.75(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.47(d, J=1.85 Hz, 1H), 4.07(m, 2H), 3.65(m, 3H), 3.57(m, 2H), 3.02(m, 8H), 2.12(m, 2H), 1.61(m, 2H)

Ejemplo 37: (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado en la Etapa A del Ejemplo 29, 2-oxopiperazina y 4-oxo-tetrahidropirano se hicieron reaccionar secuencialmente de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 8.96(br s, 1H), 7.67(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.29(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.73(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.44(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.07(brs, 1H), 4.00(m, 2H), 3.61(m, 3H), 3.53(m, 2H), 3.33(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.66(m, 2H), 1.51(m, 2H)

Ejemplo 38: Ciclopentil-[2-(3-fluoro)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

Ácido 2-(3-Fluorofenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Preparación 39 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 28, Ejemplos 32 y 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.46(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.42(m, 2H), 7.06(t, 1H), 7.02(s, 1H), 6.80(d, 1H), 6.54(s, 1H), 4.03(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.07(m, 8H), 2.16(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.67(m, 2H)

Ejemplo 39: (Tetrahidropiran-4-il)-[2-(4-metoxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

Ácido 2-(4-metoxi-fenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Preparación 40 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 28, Ejemplos 32 y 36 para dar el compuesto del título.

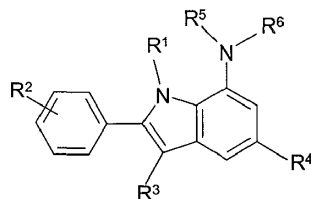
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 10.79(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.01(d, 2H), 6.68(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.24(d, 1H), 5.26(d, 1H), 3.90(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.58(s, 2H), 3.46(t, 2H), 3.04(m, 4H), 2.83(m, 4H), 2.01(d, 2H), 1.43(m, 2H)

5

Ejemplos 40 a 78:

Los compuestos preparados en las Preparaciones 24 a 40, 43, 44 y 47 y aldehído o cetona comercialmente disponibles se hicieron reaccionar de acuerdo con un método seleccionado de los Ejemplos 26 a 37 para sintetizar los Compuestos de los Ejemplos en la siguiente tabla.

10



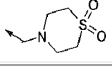
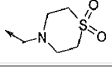
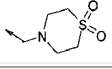
15

20

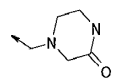
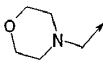
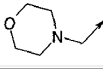
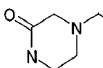
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ NMR					
40	H	H	Me	Me	H	c-Pen
	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.68(br s, 1H), 7.59(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.32(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.40(s, 1H), 3.97(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.09(m, 2H), 1.78~1.56(m, 4H)					
41	H	H	H	Me	H	THP-4-ilo
	(500MHz, MeOH-d ₄); δ 7.74(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.24(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.01(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.58(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.12(m, 2H), 1.56(m, 2H)					
42	H	H	H	Me	H	(c-Pen)metilo
	(500MHz, MeOH-d ₄); δ 7.73(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.22(m, 1H), 6.68(2, 1H), 6.62(s, 1H), 6.18(s, 1H), 3.14(d, J=7.35 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 2.30(m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.36(m, 2H)					
43	H	H	H	Me	H	(THP-4-il)metilo
	(500MHz, MeOH-d ₄); δ 7.73(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.68(2, 1H), 6.63(s, 1H), 6.19(s, 1H), 3.97(m, 2H), 3.44(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.99(m, 1H), 1.83(m, 2H), 1.40(m, 2H)					
44	H	H	H	Me	H	1-Me-Pid-4-ilo
	(500MHz, MeOH-d ₄); δ 7.73(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.24(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.24(s, 1H), 3.47(m, 1H), 2.96(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.26(m, 2H), 2.17(m, 2H), 1.59(m, 2H)					
45	H	H	H	Me	H	1-Ac-Pid-4-ilo
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 10.77(brs, 1H), 7.74(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.66(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.14(s, 1H), 5.22(d, J=7.95, 1H), 4.28(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.05(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.31(m, 2H)					
46	H	H	H	Cl	H	c-Pen
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.04(brs, 1H), 7.75(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.30(m, 1H), 6.76(d, J=1.8Hz, 1H), 6.72(d, J=2.45Hz, 1H), 6.14(d, J=1.8Hz, 1H), 3.84(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.52(m, 2H)					
47	H	H	H	Cl	H	c-Hex
	(500MHz, CDCl ₃); δ 8.18(brs, 1H), 7.65(m, 2H), 7.44(m, 5H), 7.31(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.47(d, 1H), 3.38(m, 1H), 2.16(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.71(m, 1H), 1.42(m, 2H), 1.24(m, 4H)					
48	H	H	H	Cl	H	THP-4-ilo
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.09(brs, 1H), 7.74(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.29(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.24(s, 1H), 5.60(m, 1H), 4.28(m, 1H), 3.86(m, 2H), 3.43(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.41(m, 2H)					

60

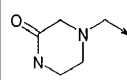
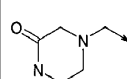
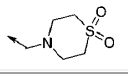
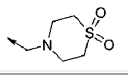
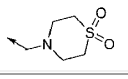
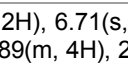
ES 2 691 068 T3

5	49	H	H	H	Cl	H	(c-Pen)metilo
	(500MHz, CDCl ₃); δ 8.22(brs, 1H), 7.65(m, 2H), 7.43(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.46(m, 1H), 3.16(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.72-1.48(m, 4H), 1.32(m, 2H)						
10	50	H	H	H	Cl	H	(THP-4-il)metilo
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.08(s, 1H), 7.75(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.29(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.77(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.72(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.15(d, J=1.85 Hz, 1H), 5.71(m, 1H), 3.86(m, 2H), 3.07(m, 2H), 1.87(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.28(m, 2H)						
15	51	H	H	H	Cl	H	1-bencil-Pyd-3-ilo
	(500MHz, CDCl ₃); δ 10.33(brs, 1H), 7.83(m, 2H), 7.47(m, 5H), 7.41(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.00(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.69(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.19(d, J=1.8, 1H), 4.49(m, 1H), 4.36(d, J=12.8 Hz, 2H), 4.09(d, J=12.8 Hz, 2H), 3.82(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.41(m, 2H)						
20	52	H	H	H	Cl	H	1-Me-Pid-4-ilo
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.06(brs, 1H), 9.57(brs, 1H), 7.75(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.31(m, 1H), 6.80(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.29(s, 1H), 3.66(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.78(s, 3H), 2.23(m, 2H), 1.61(m, 2H)						
25	53	H	H	H	Cl	H	1,5-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ilo
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.04(s, 1H), 7.76(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73(m, 2H), 6.22(d, J=1.85 Hz, 1H), 5.56(m, 1H), 3.85(m, 4H), 3.50(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.51(m, 2H)						
30	54	H	H	H	Cl	H	CH ₂ -CH(CH ₂ OH) ₂
	(500MHz, DMSO-d ₆); δ 11.44(s, 1H), 7.82(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.42(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.28(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.76(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.73(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.24(d, J=1.85 Hz, 1H), 3.57(m, 4H), 3.42(m, 1H), 3.50(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.51(m, 2H)						
35	55	H	H	H	Me	Me	THP-4-ilo
	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.42(br s, 1H), 7.67(d, J=8Hz, 2H), 7.46(t, 2H), 7.35(t, 1H), 6.90(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.15(d, J=8Hz, 2H), 3.41(t, 2H), 3.25(m, 1H), 2.80(s, 3H), 1.76(m, 4H)						
40	56	H	H	H		H	(THP-4-il)metilo
	(500MHz, CDCl ₃); δ 8.54(br s, 1H), 7.67(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.32(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.75(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.42(d, J=1.85 Hz, 1H), 4.07(m, 2H), 3.67(s, 2H), 3.46(m, 2H), 3.19(m, 2H), 3.04(m, 8H), 1.97(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.50(m, 2H)						
45	57	H	H	H		(THP-4-il)metilo	(THP-4-il)metilo
	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.37(br s, 1H), 7.62(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.35(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.77(d, J=1.85 Hz, 1H), 3.95(m, 4H), 3.72(s, 2H), 3.32(m, 4H), 2.99(m, 8H), 1.83(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.31(m, 4H)						
55	58	H	H	H		THP-4-ilo	THP-4-ilo
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 10.79(s, 1H), 7.93(d, 2H), 7.45(t, 2H), 7.32(t, 1H), 7.31(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.80(s, 1H), 3.81(d, 4H), 3.75(s, 2H), 3.49(m, 2H), 3.28(m, 2H), 3.11(m, 4H), 2.89(m, 4H), 1.81(m, 4H), 1.31(m, 4H)						
60	59	H	H	H	F	H	1-metil-Pid-4-ilo
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 7.87(d, 2H), 7.45(t, 2H), 7.31(m, 1H), 6.76(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.14(s, 1H), 3.65(br s, 1H), 3.41(br s, 2H), 2.99(br s, 2H), 2.69(s, 1H), 2.17(br s, 2H), 1.79(br s, 2H)						
		H	H	H	F	H	Pid-(CH ₂) ₂ -OH

ES 2 691 068 T3

5	60	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 7.78(d, 2H), 7.45(t, 2H), 7.30(t, 1H), 6.75(s, 1H), 6.46(d, 1H), 6.07(d, 1H), 3.37(t, 2H), 3.36(t, 1H), 2.90(d, 2H), 2.45(t, 2H), 2.20(t, 2H), 2.03(t, 2H), 1.09(t, 2H)					
		H	H	H	F	H	1-(THP-4-il)Pid-4-ilo
10	61	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.78(br s, 2H), 7.36(br s, 2H), 7.26(br s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.68(d, 1H), 6.12(s, 1H), 3.90(br s, 2H), 3.46(br s, 1H), 3.20(br s, 2H), 3.09(br s, 2H), 2.61(br s, 1H), 2.45(br s, 2H), 2.23(d, 2H), 1.87(br sm 2H), 1.61(br s, 2H), 1.58(br s, 2H)					
		H	H	H	OPh	H	THP-4-ilo
15	62	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.12(brs, 1H), 7.68(d, 2H), 7.44(t, 2H), 7.34 ~7.27(m, 3H), 7.01(m, 3H), 6.74(m, 2H), 6.35(d, J=2.0 Hz, 1H), 4.05(m, 2H), 3.62 ~ 3.49(m, 4H), 2.12(m, 2H), 1.57(m, 2H)					
		H	H	H		H	(THP-4-il)metilo
20	63	(500MHz, CDCl ₃); δ 9.10(br s, 1H), 7.67(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.40(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.28(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.72(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.38(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.01 (brs, 1H), 4.00(m, 2H), 3.60(s, 2H), 3.38(m, 2H), 3.32(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.66(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.74(m, 2H), 1.44(m, 2H)					
	64	(Me) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	H	Cl	H	THP-4-ilo
25		(400MHz, CDCl ₃); δ 7.49(m, 4H), 7.44(t, 1H), 6.96(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.42(s, 1H), 5.59(d, 1H), 4.37(d, 2H), 3.88(d, 2H), 3.54(m, 1H), 3.46(t, 2H), 2.27(t, 2H), 2.17(m, 4H), 1.96(br s, 2H), 1.51(m, 2H), 0.67(m, 6H),					
		Me	H	H	Cl	Me	Me
30	65	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.79(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.27(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.49(s, 1H), 3.93(s, 3H), 2.81(s, 6H)					
		Me	H	H	Cl	Me	THP-4-ilo
35	66	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.79(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.27(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.98(s, 3H), 3.97(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.21(m, 1H), 2.76(s, 3H), 1.92(m, 1H), 1.69(m, 3H)					
40		H	H		Cl	H	c-Pen
	67	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.77(d, 2H), 7.49(t, 2H), 7.38(t, 1H), 7.22(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.69(m, 4H), 3.61(s, 2H), 2.50(br s, 4H), 3.92(m, 1H), 2.11(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 2H)					
45		H	H		Cl	H	THP-4-ilo
	68	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.77(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.41(t, 1H), 7.26(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.03(d, 2H), 3.69(br s, 4H), 3.61(d, 2H), 2.50(d, 2H), 2.49(br s, 1H), 2.11(d, 2H), 1.57(d, 2H)					
50		H	H		Cl	H	THP-4-ilo
55	69	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.09(s, 1H), 7.83(d, J=8Hz, 2H), 7.70(s, 1H), 7.54(t, 2H), 7.40(t, 1H), 6.96(s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.64(d, J=8Hz, 1H), 3.90(d, J= 12Hz, 2H), 3.62(m, 1H), 3.61(s, 3H), 3.50(m, 2H), 3.31(s, 2H), 2.96(s, 2H), 2.59(s, 2H), 2.00(d, J=12Hz, 2H), 1.46(m, 2H)					

ES 2 691 068 T3

5	H	H		Cl	H	c-Pen
70	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.07(s, 1H), 7.82(d, J=8Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.53(t, 2H), 7.40(t, 1H), 6.94(s, 1H), 6.20(s, 1H), 5.70(d, J=8Hz, 1H), 3.88(m, 1H), 3.61(s, 2H), 3.31(s, 2H), 2.96(s, 2H), 2.59(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.54(m, 2H)					
10	H	H		Cl	H	(THP-4-il)metilo
15	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.12(s, 1H), 7.83(d, J=8Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.54(t, 2H), 7.40(t, 1H), 6.96(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.73(m, 1H), 3.91(d, J=12Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 3.36(m, 2H), 3.31(s, 2H), 3.10(m, 2H), 2.96(s, 2H), 2.59(m, 2H), 1.90(m, 1H), 1.74(d, J=12Hz, 2H), 1.34(m, 2H)					
20	H	H	Br		H	THP-4-ilo
25	(500MHz, CDCl ₃); δ 8.57(br s, 1H), 7.82(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.49(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.39(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.49(d, J=1.85 Hz, 1H), 4.04(m, 2H), 3.67(s, 2H), 3.64(m, 1H), 3.56(m, 2H), 3.00(m, 8H), 2.09(m, 2H), 1.56(m, 2H)					
30	H	H	Br		H	c-Pen
35	(500MHz, CDCl ₃); δ 8.29(br s, 1H), 7.82(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.49(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.53(d, J=1.85 Hz, 1H), 4.03(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.42(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.03(m, 8H), 1.94(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.47(m, 2H)					
40	H	m-F	H		H	THP-4-ilo
45	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.31(s, 1H), 7.46(m, 3H), 7.07(m, 2H), 6.82(d, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(m, 2H), 3.72(m, 3H), 3.64(t, 2H), 3.07(m, 8H), 2.18(d, 2H), 1.66(m, 2H)					
50	H	p-MeO-	H		H	c-Pen
55	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 10.85(s, 1H), 7.73(d, 2H), 7.05(d, 2H), 6.71(s, 1H), 6.61(d, 1H), 6.24(s, 1H), 5.40(d, 1H), 3.90(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.64(s, 1H), 3.10(m, 4H), 2.89(m, 4H), 2.05(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.58(m, 2H)					
60	H	p-MeO-	H		H	isobutilo
60	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.33(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.43(t, 2H), 7.31(t, 1H), 6.98(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.68(s, 1H), 3.28(t, 2H), 3.03(m, 8H), 2.63(s, 1H), 1.82(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.00(d, 6H)					
60	H	p-BOC-NH	H	Cl	H	c-Pen
60	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.62(br s, 1H), 7.489d, 2H), 7.33(d, 2H), 6.98(d, 1H), 6.61(s, 1H), 6.58(d, 1H), 6.42(d, 1H), 3.83(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.76~1.59(m, 6H), 1.49 (s, 9H)					

Ejemplo de referencia 79: (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

5-Cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 41 y tetrahidropiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.10(br s, 1H), 7.61(d, J=8Hz, 2H), 7.43(t, 2H), 7.38(s, 1H), 7.31(m, 2H), 6.56(s, 1H), 4.05(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.62(t, 2H), 2.15(d, J=12Hz, 2H), 1.62(m, 5H)

Ejemplo de referencia 80: Ciclopentil-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

10 5-Cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 41 y ciclopentanona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.06(br s, 1H), 7.58(d, J=8Hz, 2H), 7.39(t, 2H), 7.33(s, 1H), 7.26(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.91(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.66(m, 2H), .54(m, 2H)

15 Ejemplo de referencia 81: (Tetrahidropiran-4-il)metil-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

5-Cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 41 y tetrahidropiran-4-carboxialdehído se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 8.08(br s, 1H), 7.61(d, J=8Hz, 2H), 7.44(t, 2H), 7.37(s, 1H), 7.29(m, 2H), 6.52(s, 1H), 4.04(dd, 2H), 3.44(t, 2H), 3.19(d, J=4Hz, 2H), 1.97(m, 1H), 1.79(d, J=12Hz, 2H), 1.41(m, 2H)

Ejemplo 82: Ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina

25 Ciclopentil-[2-(4-BOC-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina (430 mg, 1 mmol) preparada en el Ejemplo 78 se añadió a DCM (5 mL). TFA (5 mL) se añadió a esto, y la mezcla se agitó por 2 h. Después del completamiento de la reacción, TFA se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (310 mg, Rendimiento 95 %).

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 10.76(br s, 1H), 7.47(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.43(d, 1H), 6.11(d, 1H), 5.61(d, 1H), 5.30(br s, 2H), 3.68(m, 1H), 2.03(m, 2H), 1.74~1.52(m, 6H)

Ejemplo 83: Ciclopentil- [5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina

Ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina preparada en el Ejemplo 82 y 1-metil-piperidin-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

35 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{MeOH-d}_4/\text{CDCl}_3$); δ 7.51(d, 2H), 6.89(d, 1H), 6.62(d, 2H), 6.49(s, 1H), 6.33(d, 1H), 3.91(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.49~2.39(m, 4H), 2.08(m, 2H), 1.78~1.64(m, 6H)

Ejemplo 84: N-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanosulfonamida

40 Ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina preparada en el Ejemplo 82 y metanosulfonilcloruro se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{MeOH-d}_4/\text{CDCl}_3$); δ 7.63(d, 2H), 7.26(d, 2H), 6.93(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.36(s, 1H), 3.86(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.06(m, 2H), 1.74~1.58(m, 6H)

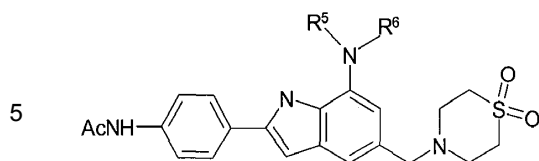
45 Ejemplo 85: Ciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina

Ácido 2-(4-BOC-amino-fenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Preparación 40 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 28, Etapa A del Ejemplo 29 y Ejemplo 36 secuencialmente para dar el compuesto del título.

50 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{MeOH-d}_4/\text{CDCl}_3$); δ 9.08 (s, 1H), 7.48 (d, J= 8Hz,2H), 7.39 (dd, J1 = 8Hz, J2 = 4Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (d, J=4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.18(s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.26 ~ 1.77(m, 6H)

Ejemplos 86 a 89:

55 7-Amino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol preparado como un intermediario en el proceso del Ejemplo 85 y aldehído o cetona comercialmente disponibles se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para sintetizar los Compuestos de los Ejemplos en la siguiente tabla.



10

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	¹ H NMR
86	c-Pen	c-Pen	(400MHz, MeOH-d ₄ /CDCl ₃); δ 8.66 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.67(s, 1H), 3.75 (m, 4H), 2.98 ~ 3.04 (m, 8H), 2.20 (s, 1H), 1.79 ~ 1.82(m,4H), 1.49 (m, 8H), 1.25 (m, 4H)
87	H	(THP-4-il)metilo	(400MHz, MeOH-d ₄ /CDCl ₃); δ 8.95(s, 1H), 7.57 (d, J = 4Hz, 2H), 7.49 (d, J=4Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.40(s, 1H), 4.02(m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.17 (d, J=4Hz, 2H), 3.02(m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).
88	(THP-4-il)metilo	(THP-4-il)metilo	(400MHz, MeOH-d ₄ /CDCl ₃); δ 8.33(s, 1H), 7.56~7.62 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.71(s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.71(s, 1H), 3.30(m, 4H), 2.86 ~ 3.03(m, 12H), 2.20(s, 3H), 1.63 ~ 1.81(m, 6H), 1.05~1.37(m, 4H).
89	H	THP-4-ilo	(400MHz, MeOH-d ₄ /CDCl ₃); δ 9.28(s, 1H), 7.55 (d, J=4hz, 2H), 7.47(d, J=4Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.10(m, 2H), 3.58~3.69 (m, 5H), 3.02(m, 8H), 2.17(s, 3H), 2.12(m, 2H), 1.58(m, 3H)

15

20

25

30

35 Ejemplo 90: (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

Etapas A: 1-BOC-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

7-Amino-5-metil-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 2 y 1-BOC-piperidinona se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 23 para dar el compuesto del título.

40 Etapas B: (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

1-BOC-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparada en la Etapa A se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 82 para dar el compuesto del título.

45 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.33(brs, 1H), 8.68(m, 2H), 7.83(m, 2H), 7.41(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.72(m, 2H), 6.29(s, 1H), 3.74(m, 1H), 3.47(m, 2H), 3.01(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.13(m, 2H), 1.77(m, 2H)

Ejemplo 91: [1-(Metanosulfonil)piperidin-4-il]-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina

50 (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparada en el Ejemplo 90 y metanosulfonilcloruro se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 10.79(brs, 1H), 7.74(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.26(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.11(s, 1H), 5.27(m, 1H), 3.57(m, 2H), 3.13(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.14(m, 2H), 1.46(m, 2H)

55 Ejemplo 92: 2-Hidroxi-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-etanona

(5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina (305 mg, 1 mmol) preparada en el Ejemplo 90 se disolvió en DMF (5 mL). Ácido hidroxiaacético (76 mg, 1 mmol), EDC (232 mg, 1.3 mmol), HOBt (229 mg, 1.5 mmol) y Et₃N (280 uL, 2 mmol) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Después del completamiento de la reacción, solución de NaHCO₃ saturado acuoso se añadió a la mezcla de reacción, la cual se extrajo después con EtOAc, se lavó con solución de NaCl acuoso saturado y 1N HCl, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

60 ¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.72(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.71(2, 1H), 6.63(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.40(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.24(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.19(m, 2H), 1.45(m, 2H)

65

Ejemplo 93: (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 y 1-BOC-4-piperidinona se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6); δ 11.57(s, 1H), 8.66(brs, 2H), 7.87(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.42(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.28(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.75(m, 2H), 6.26(m, 1H), 3.76(m, 1H), 3.36(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.12(m, 2H), 1.70(m, 2H)

Ejemplo 94: Fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-carboxílico

10 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparada en el Ejemplo 93 y fenilisocianato se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6); δ 11.05(s, 1H), 8.53(s, 1H), 7.76(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44(m, 4H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.20(t, J=7.3 Hz, 2H), 6.91(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.77(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.73(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.29(d, J=1.85 Hz, 1H), 5.62(m, 1H), 4.08(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.04(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.36(m, 2H)

Ejemplo 95: 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

Etapa A: 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-BOC-amino-etanona

20 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparada en el Ejemplo 93 y N-BOC-Gly-OH se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

Etapa B: 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-amino-etanona

25 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-BOC-amino-etanona preparada en la Etapa A se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 82 para dar el compuesto del título.

Etapa C: 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

30 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-amino-etanona preparada en la Etapa B y formaldehído se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

35 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6); δ 11.97(s, 1H), 9.54(brs, 1H), 7.95(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.26(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.74(m, 2H), 6.25(m, 1H), 4.41-4.22(m, 3H), 3.69(m, 2H), 3.22(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.79(m, 6H), 2.03(m, 2H), 1.51(m, 2H)

Ejemplo 96: [5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-(piperidin-4-il)metil-amina

40 5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado en la Etapa B del Ejemplo 36 y 1-BOC-piperidina-4-carboxialdehído se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 1 y 90 secuencialmente para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 2TFA salt); δ 11.10(s, 1H), 8.57(m, 1H), 8.28(m, 1H), 7.82(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.34(t, 1H), 6.90(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.35(s, 1H), 3.52(m, 2H), 3.39(m, 8H), 3.18(m, 4H), 2.90(m, 2H), 2.02(m, 3H), 1.42(m, 2H)

45 Ejemplo 97: (5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina

(5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(piperidin-4-il)metil-amina preparada en el Ejemplo 96 y metanosulfonilcloruro se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 22 para dar el compuesto del título.

50 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6); δ 10.92(s, 1H), 7.76(d, 2H), 7.43(t, 2H), 7.27(t, 1H), 6.72(m, 2H), 6.26(s, 1H), 5.35(d, 1H), 3.57(m, 5H), 3.05(m, 4H), 2.95(t, 2H), 2.88(s, 3H), 2.84(m, 4H), 2.14(d, 2H), 1.47(m, 2H)

Ejemplo 98: {4-[5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino-piperidin-1-il}-(tetrahidrofuran-2-il)-metanona

55 (5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(piperidin-4-il)metil-amina preparada en el Ejemplo 96 y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

60 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6); δ 10.87(s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.43(t, 2H), 7.27(t, 1H), 6.72(s, 2H), 6.29(s, 1H), 5.30(d, 1H), 4.27(d, 1H), 3.95(d, 1H), 3.86(m, 1H), 3.68(m, 4H), 3.59(s, 2H), 3.37(m, 1H), 3.27(m, 1H), 3.06(m, 4H), 2.92(m, 1H), 2.84(m, 4H), 2.02(m, 4H), 1.29(m, 2H)

Ejemplo 99: (5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetrahidrotiopiran-4-il)-piperidin-4-il]-amina

Etapa A: (5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

65

5-Fluoro-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 25 y 1-BOC-piperidinona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 90 para dar el compuesto del título.

Etapa B: (5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetrahidropirano-4-il)-piperidin-4-il]-amina

(5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparado en la Etapa A y 1,1-dioxo-tetrahidro-tiopianona se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.66(d, 2H), 7.44(t, 2H), 7.33(t, 1H), 6.74(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.26(d, 1H), 3.39(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.92(m, 4H), 2.57(t, 1H), 2.33(m, 4H), 2.28(m, 4H), 1.53(m, 2H)

Ejemplo 100: N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 y 4-dimetilaminohexanona se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Etapa B del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.05(s, 1H), 7.75(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.29(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73(m, 2H), 6.17(m, 1H), 5.52(m, 1H), 4.55(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.29(m, 6H), 2.05(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.33(m, 2H), 1.23(m, 2H)

Ejemplo 101: N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-ciclohexano-1,4-diamina

Durante el proceso del Ejemplo 100, se obtuvo el compuesto del título monoalquilado.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.05(s, 1H), 7.75(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.73(m, 2H), 6.17(m, 1H), 5.51(m, 1H), 4.55(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.28(m, 3H), 3.13(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.33(m, 2H), 1.23(m, 2H)

Ejemplo 102: Ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 y metil éster del ácido 4-oxo-ciclohexano-1-carboxílico se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa B del Ejemplo 1 y Ejemplo 30 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.08(m, 1H), 7.76(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.74(d, J=1.25 Hz, 1H), 6.72(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.18(m, 1H), 5.55(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.34(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.81(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.53(m, 2H), 1.23(m, 1H)

Ejemplo 103: Ácido 4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 24 y ácido 4-oxo-ciclohexil-1-carboxílico se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 1 y 30 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 10.81(brs, 1H), 7.74(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.25(m, 1H), 6.64(d, J=2.45Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.05(s, 1H), 5.17(m, 1H), 3.50(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.81(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.57(m, 2H)

Ejemplo 104: Amida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico

Ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 102 y NH₄Cl se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.20(s, 1H), 7.76(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.29(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.21(brs, 1H), 6.73(m, 3H), 6.14(m, 1H), 5.55(m, 1H), 3.54(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.72(m, 4H), 1.59(m, 2H)

Ejemplo 105: Metilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexanocarboxílico

Ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico preparado en el Ejemplo 102 y metilamina (sal de HCl) se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆); δ 11.26(s, 1H), 7.77(d, J=6.7 Hz, 2H), 7.66(m, 1H), 7.44(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.30(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.76(d, J=1.25 Hz, 1H), 6.72(d, J=1.8 Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 3.57(m, 1H), 2.55(m, 3H), 2.24(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.80-1.65(m, 4H), 1.57(m, 2H)

Ejemplo 106: Metil éster del ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

7-Nitro-5-fluoro-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 27 y bromoacetato de metilo se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 1 y Ejemplo 22 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 7.56(d, 2H), 7.41(t, 2H), 7.34(t, 1H), 6.80(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.19(d, 1H), 4.09(s, 2H), 3.85(s, 3H)

Ejemplo 107: Ácido 2-(5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

Metil éster del ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético preparado en el Ejemplo 106 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 7.91(d, 2H), 7.41(t, 2H), 7.26(t, 1H), 6.73(s, 1H), 6.41(d, 1H), 5.78(d, 1H), 6.17(br s, 1H), 3.48(s, 2H)

5 Ejemplo 108: Metil éster del ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

7-Nitro-5-fenoxi-2-fenil-1H-indol preparado en la Preparación 27 y bromoacetato de metilo se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 1 y Ejemplo 22 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 8.46(brs, 1H), 7.66(d, 2H), 7.44(t, 2H), 7.35~7.28(m, 3H), 7.09~6.99(m, 3H), 6.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.73(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.24(d, J=2.0Hz, 1H), 5.38(m, 1H), 4.47(brs, 1H), 4.04(s, 2H), 3.82(s, 3H).

15 Ejemplo 109: Ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-acético

Metil éster del ácido (5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético preparado en el Ejemplo 108 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.76(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.39(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.25(m, 3H), 6.96(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.90(d, J=7.3 Hz, 2H), 6.68(m, 1H), 6.53(d, J=1.85 Hz, 1H), 6.00(d, J=1.85 Hz, 1H), 3.96(s, 2H)

20 Ejemplo 110: Metil éster del ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-propiónico

2-Fenil-5-fenoxi-7-nitro-1H-indol preparado en la Preparación 27 y metil éster del ácido 2-bromopropiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 1 y Ejemplo 22 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 8.56(brs, 1H), 7.66(d, 2H), 7.43(t, 2H), 7.32~7.26(m, 3H), 7.09~6.61(m, 3H), 6.77(d, J=1.8Hz, 1H), 6.71(d, J=1.8Hz, 1H), 6.23(d, J=1.8Hz, 1H), 5.33(m, 1H), 4.23(q, 1H), 3.73(s, 3H) 1.53(d, 3H).

30 Ejemplo 111: Ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico

Metil éster del ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico preparado en el Ejemplo 110 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.76(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.24(m, 3H), 6.94(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.89(d, J=7.3 Hz, 2H), 6.68(m, 1H), 6.52(d, J=1.85 Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 1.55(m, 3H)

35 Ejemplo 112: Ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 y metil éster del ácido 2-bromopropiónico se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 22 y 30 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.62(br s, 1H), 7.55(d, J=8Hz, 2H), 7.38(t, 2H), 7.30(t, 1H), 7.00(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.47(br s, 1H), 4.27(m, 1H), 1.58(d, J=8Hz, 3H)

45 Ejemplo 113: (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piridin-2-il-amina

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol (200 mg, 0.82 mmol) preparado en el Ejemplo 3 se disolvió en tolueno (30 mL). 2-Bromopiridina (182 mg, 1.15 mmol), Pd₂(dba)₃, Xantphos (42 mg, 0.07 mmol) y Na₂CO₃ se añadieron a esto. La mezcla se desgasificó, y se agitó por 12 h a 100 °C. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/n-Hex = 1/3) para dar el compuesto del título (25 mg, Rendimiento 13 %).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.06(m, 1H), 7.68(d, J=7.2Hz, 2H), 7.50(t, 1H), 7.37(m, 3H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 6.90(d, J=2Hz, 1H), 6.74(m, 3H)

55 Ejemplo 114: (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-piridin-2-il-amina

7-Amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado en el Ejemplo 3 y 2-bromo-5-metil-piridina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 113 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.64(s, 1H), 7.75(d, J=8Hz, 2H), 7.47(m, 4H), 7.36(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.67(d, J=8Hz, 1H), 6.59(d, J=8Hz, 1H), 2.47(s, 3H)

60 Ejemplo de referencia 115: (5-Cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-(5-metil-piridin-2-il)-amina

5-Cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol preparado en la Preparación 41 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en la Etapa A del Ejemplo 1 y Ejemplo 113 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 116: Metil éster del ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Ácido 7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico preparado en el Ejemplo 30 y (2S)-Pro-OMe se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 9.76(brs, 1H), 7.67(d, 2H), 7.37(t, 2H), 7.26~7.22(m, 2H), 6.72(d, 1H), 6.59(d, 1H), 4.68(m, 1H), 3.81(m, 3H), 3.65(s, 3H), 2.31(m, 1H), 2.01(m, 3H), 1.81(m, 3H), 1.56(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.33(m, 2H)

Ejemplo 117: Ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico

Metil éster del ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico preparado en el Ejemplo 116 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.75(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.39(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.26(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.15(m, 1H), 6.78(m, 1H), 6.55(m, 1H), 4.58(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.69(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.82(m, 3H), 1.65(m, 4H)

Ejemplo 118: Ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico

Ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Preparación 28, (2S)-Pro-OMe y tetrahidropiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 92, 1 y 30 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.75(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.39(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.27(t, J=7.3 Hz, 1H), 7.17(m, 1H), 6.79(m, 1H), 6.62(m, 1H), 4.56(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.66-3.55(m, 3H), 2.36(m, 1H), 2.12(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.84(m, 1H), 1.55(m, 2H)

Ejemplo 119: 2-(7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona

Ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético preparado en el Ejemplo 33 y pirrolidina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 9.92(br s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.20(t, 1H), 6.80(s, 1H), 6.63(d, 1H), 6.22(d, 1H), 3.69(s, 2H), 3.59(m, 1H), 3.46(m, 4H), 1.91(m, 4H), 1.77(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.43(m, 4H)

Ejemplo 120: Ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-amina

2-[7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il]-etanol preparado en el Ejemplo 32 y pirrolidina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en las Etapas A y B del Ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, MeOH-d₄); δ 7.75(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.38(t, J=7.3 Hz, 2H), 7.24(t, J=7.3 Hz, 1H), 6.76(m, 1H), 6.67(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.92(m, 6H), 2.08(m, 2H), 1.91(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.66(m, 4H)

Ejemplo 121: Ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

Etapa A: Metil éster del ácido (R)-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-[(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-amino]-butírico

Ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado en la Preparación 28 e hidrocloreuro de metil éster del ácido(R)-3-amino-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-butírico preparado en la Preparación 47 se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 92 para dar el compuesto del título.

Etapa B: Metil éster del ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

Metil éster del ácido (R)-4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-[(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-amino]-butírico (533 mg, 1 mmol) preparado en la Etapa A se disolvió en DCM (10 mL). Pentacloruro de fósforo (406 mg, 2 mmol) se añadió a esto, y la mezcla se agitó por 5 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó cuidadosamente con solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se concentró, y se destiló a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (240 mg, Rendimiento 60%).

Etapa C: Ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

Metil éster del ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético preparado en la Etapa B y ciclopentanona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 1 y 30 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11.81(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.60(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.34(m, 1H), 6.83(m, 1H), 4.99(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.70(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.08(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.64(m, 4H)

Ejemplo 122: Ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)metilamino-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

Metil éster del ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético preparado en la Etapa B del Ejemplo 121 y tetrahidropiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 1 y 30 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11.79(m, 1H), 7.91(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.80(m, 1H), 4.96(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.33(m, 3H), 3.15(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.75(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.36(m, 2H)

Ejemplo 123: Metil éster del ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico

Etapa A: Metil éster del ácido 3-(5-cloro-7-amino-1H-indol-2-il)benzoico

Ácido 3-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)benzoico preparado en la Preparación 32 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título.

Etapa B: Metil éster del ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico

Metil éster del ácido 3-(5-cloro-7-amino-1H-indol-2-il)benzoico preparado en la Etapa A se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 8.78(br s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.94(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.46(t, 1H), 7.03(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.93(m, 4H), 2.16~1.63(m, 3H)

Ejemplo 124: Ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico

Metil éster del ácido 3-(7-Ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico preparado en el Ejemplo 123 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

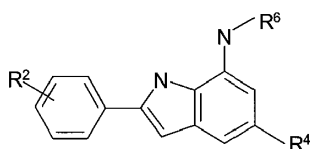
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 13.20(br s, 1H), 11.21(br s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.60(t, 1H), 6.85(d, 1H), 6.82(d, 1H), 6.20(d, 1H), 5.80(br s, 1H), 3.88(m, 1H), 2.51~1.58(m, 8H)

Ejemplo 125: [3-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol

Metil éster del ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico preparado en el Ejemplo 123 se hizo reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 32 para dar el compuesto del título.

Ejemplos 126 a 146:

Los derivados de indol preparado en las Preparaciones 31 a 37 se hicieron reaccionar de acuerdo con un método seleccionado de los Ejemplos 123 a 125 para sintetizar los Compuestos de los Ejemplos en la siguiente tabla.



Ejemplo	R ²	R ⁴	R ⁶	¹ H-NMR
126	m-CH ₂ OH	Cl	THP-4-ilo	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.08(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.67(d, J=8Hz, 1H), 7.43(t, 1H), 7.27(d, J=8Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.29(s, 1H), 5.74(br s, 1H), 4.59(s, 2H), 3.92(d, J=8Hz, 2H), 3.65(m, 1H), 3.50(t, 2H), 2.03(d, J=12Hz, 2H), 1.52(m, 2H)
127	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	(THP-4-il)metilo	(400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12.51(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.56(d, J=8Hz, 1H), 7.24(t, 1H), 7.12(d, J=8Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.07(s, 1H), 3.87(dd, 2H), 3.41(s, 2H), 3.28(m, 2H), 3.04(m, 2H), 1.94(m, 1H), 1.76(d, J=12Hz, 2H), 1.32(m, 2H)
128	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12.09(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 7.26(t, 1H), 7.10(d, J=8Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.38(m, 1H), 6.09(s, 1H), 3.85(m, 1H), 3.33(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.61(m, 4H)
129	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	THP-4-ilo	(400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 11.90(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 7.25(t, 1H), 7.12(d, J=8Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.66(s, 1H), 6.30(m, 1H), 6.20(s, 1H), 3.92(d, J=12Hz, 2H), 3.52(m, 1H), 3.33(m, 2H), 2.00(d, J=12Hz, 2H), 1.56(m, 2H)

ES 2 691 068 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

130	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	(THP-4-il)metilo	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.38(s, 1H), 7.55(m, 2H), 7.36(t, 1H), 7.22(d, J=8hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.43(s, 1H), 4.03(dd, 2H), 3.79(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.48(t, 2H), 3.17(d, J=4Hz, 2H), 1.98(m, 1H), 1.80(d, J=8Hz, 2H), 1.48(m, 2H)
131	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.78(br s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.50(d, J=8Hz, 1H), 7.28(t, 1H), 7.17(d, J=8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.45(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.68(s, 2H), 2.10(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.63(m, 4H)
132	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	THP-4-ilo	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.83(br s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.34(t, 1H), 7.20(m, 1H), 7.05(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.44(s, 1H), 4.06(d, J=12Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.71(s, 2H), 3.57(t, 2H), 3.56(m, 1H), 2.14(d, J=12Hz, 2H), 1.64(m, 2H)
133	o-CH ₂ OH	Cl	c-Pen	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.37(brs, 1H), 7.69(d, J=8Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.21(s, 1H), 6.69(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.97(m, 1H), 1.96(m, 4H), 1.86(m, 2H), 1.56(m, 2H)
134	o-CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.57(brs, 1H), 7.71(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.07(s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.97(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.67(m, 4H)
135	o-CO ₂ Me	Cl	c-Pen	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃); δ 9.81(brs, 1H), 7.71(d, J=4Hz, 1H), 7.59(d, J=4Hz, 1H), 7.43(t, 1H), 7.30(t, 1H), 6.97(s, 1H), 6.50(d, J=2Hz, 1H), 6.36(d, J=2Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.86(m, 1H), 2.12(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.60(m, 2H)
136	p-CH ₂ OH	Cl	c-Pen	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.04(brs, 1H), 7.75(d, J=8Hz, 2H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.71(d, J=3Hz, 1H), 5.23(t, 1H), 4.54(d, J=4Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.55(m, 2H)
137	p-(CH ₂) ₂ OH	Cl	THP-4-ilo	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.27(s, 1H), 7.75(d, J=4Hz, 2H), 7.32(d, J=8Hz, 2H), 6.84(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.33(m, 1H), 3.88(d, 2H), 3.64(m, 3H), 3.38(t, 2H), 2.76(t, 2H), 1.99(s, 2H), 1.53(m, 2H)
138	p-CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.59(brs, 1H), 8.01(m, 4H), 6.94(d, J=12Hz, 2H), 6.31(s, 1H), 3.91(m, 1H), 2.01(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.62(m, 4H)
139	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	(THP-4-il)metilo	(400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12.83(s, 1H), 7.76(d, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.04(s, 1H), 3.90(d, 2H), 3.35(s, 2H), 3.33(m, 2H), 3.03(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.80(d, J=12Hz, 2H), 1.32(m, 2H)
140	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	c-Pen	(400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12.55(s, 1H), 7.79(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 6.60(s, 2H), 6.07(s, 1H), 3.83(m, 1H), 3.31(s, 2H), 1.98(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.62(m, 4H)
141	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	THP-4-ilo	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12.53(s, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 2H), 7.30(d, J=8Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.60(s, 2H), 6.19(s, 1H), 3.90(d, J=12Hz, 2H), 3.60(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.35(s, 2H), 1.96(d, J=12Hz, 2H), 1.59(m, 2H)
142	p-CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.25(s, 1H), 8.07(d, J=8Hz, 2H), 7.94(d, J=8Hz, 2H), 6.95(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.64(d, J=8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.07(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.57(m, 2H)
143	p-CO ₂ Me	Me	c-Pen	(400MHz, CDCl ₃); 8.18(br s, 1H), 8.06(d, J=8Hz, 2H), 7.70(d, J=12Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.40(s, 1H), 3.97(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.13(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.61(m, 2H)
144	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	(THP-4-il)metilo	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.40(br s, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 2H), 7.32(d, J=8Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.43(s, 1H), 3.95(d, 2H), 3.73(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.44(t, 2H), 3.16(d, J=8Hz, 2H), 1.98(m, 1H), 1.79(d, J=12Hz, 2H), 1.42(m, 2H)
145	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.34(br s, 1H), 7.48(d, J=8Hz, 2H), 7.25(d, J=8Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.45(s, 1H), 3.94(m, 1H), 3.74(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.11(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.59(m, 2H)
146	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	THP-4-ilo	(400MHz, CDCl ₃); δ 8.74(br s, 1H), 7.53(d, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.44(s, 1H), 3.94(d, 2H), 3.75(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.61(m, 2H), 2.13(d, J=8Hz, 2H), 1.58(m, 2H)

Ejemplo 147: [5-Cloro-2-(3-dimetilaminometilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

[3-(5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado en el Ejemplo 126 y dimetilamina (sal de HCl) se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.77(br s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.75(d, J=8Hz, 1H), 7.37(t, 1H), 7.06(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.36(s, 1H), 4.05(d, J=12Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 3.84(s, 2H), 3.66(m, 4H), 3.56(t, 2H), 2.74(m, 4H), 2.11(m, 2H), 2.08(s, 3H), 1.62(m, 2H)

Ejemplo 148: [5-Cloro-2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

[3-(5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado en el Ejemplo 126 y morfolina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11.12(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.43(t, 1H), 7.28(d, J=8Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.73(d, J=8Hz, 1H), 3.94(d, J=12Hz, 2H), 3.64(m, 1H), 3.59(m, 4H), 3.53(s, 2H), 3.48(m, 2H), 2.39(m, 4H), 2.02(d, J=12Hz, 2H), 1.48(m, 2H)

Ejemplo 149: [5-Cloro-2-(3-pirrolidin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

[3-(5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado en el Ejemplo 126 y 1-BOC-piperazina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en los Ejemplos 36 y 82 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 11.18(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.82(d, J=8Hz, 1H), 7.37(t, 1H), 7.02(d, J=8Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.33(s, 1H), 5.65(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.09(s, 2H), 3.63(m, 2H), 3.56(t, 2H), 2.14(m, 4H), 2.09(m, 2H), 1.79(m, 2H)

Ejemplo 150: 1-{4-[3-(5-Cloro-7-tetrahidropiran-4-ilamino-1H-indol-2-il)-bencil]-piperazin-1-il}-etanona

[3-(5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado en el Ejemplo 126 y 1-acetil-piperazina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ 10.77(br, 1H), 7.95(s, 1H), 7.74(d, J=8Hz, 1H), 7.59(t, 1H), 7.06(d, J=8Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.36(s, 1H), 4.06(d, 2H), 4.03(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.66(m, 4H), 3.53(t, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.08(s, 3H), 2.04 ~ 2.11 (m, 2H), 1.64(m, 2H).

Ejemplo 151: {5-Cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

Metil éster del ácido 2-[3-(7-tetrahidropiran-4-ilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-fenil]-acético preparado en el Ejemplo 132 y 2-oxo-piperazina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 32 y Etapas A y B del Ejemplo 36 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 11.04(s, 1H), 7.71(d, J=8Hz, 2H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 6.79(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.62(d, J=8Hz, 1H), 3.93(d, J=12Hz, 2H), 3.65(m, 1H), 3.50(t, 2H), 3.15(s, 2H), 3.00(s, 2H), 2.79(m, 2H), 2.63(m, 4H), 2.03(m, 2H), 1.47(m, 2H)

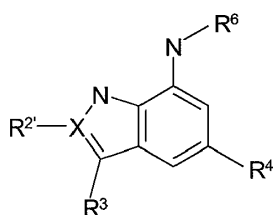
Ejemplo 152: {5-Cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

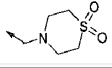
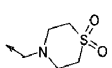
Metil éster del ácido 2-[3-(7-tetrahidropiran-4-ilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-fenil]-acético preparado en el Ejemplo 132 y 1,1-dioxo-tiomorfolina se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 32 y Etapas A y B del Ejemplo 36 secuencialmente para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆); δ 7.70(d, 2H), 7.34(d, 2H), 6.79(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.91(d, 2H), 3.65(m, 1H), 3.53(t, 2H), 3.16(d, 4H), 3.00(d, 4H), 2.77(br s, 4H), 2.02(d, 2H), 1.45(d, 2H)

Ejemplos 153 a 161:

Derivados de indol e indazol preparados en las Preparaciones 44, 48 y 49 se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para sintetizar los Compuestos de los Ejemplos en la siguiente tabla.



Ejemplo	X	R ^{2'}	R ³	R ⁴	R ⁶	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃);
5 153	N	-	H	H	c-Pen	δ 8.03(s, 1H), 7.11(d, J=8Hz, 1H), 7.05(t, 1H), 6.55(d, J=8Hz, 1H), 3.97(m, 1H), 2.06(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.52(m, 2H)
10 154	N	-	H	H	THP-4-ilo	δ 8.05(s, 1H), 7.15(d, J= 8Hz, 1H), 7.04(t, 1H), 6.55(d, J=8Hz, 1H), 4.03(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.57(t, 2H), 2.10(m, 2H), 1.51(m, 2H)
15 155	N	-	H	Me	c-Pen	δ 7.89(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.32(s, 1H), 3.87(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.96(m, 2H), 1.60(m, 4H), 1.44(m, 2H)
15 156	N	-	H	Me	THP-4-ilo	δ 7.92(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.32(s, 1H), 3.97(m, 2H), 3.65(m, 1H), 3.54(t, 2H), 2.39(s, 3H), 2.04(d, J=12Hz, 2H), 1.46(m, 2H)
20 157	N	-	p-MeO-Ph-	H	c-Pen	δ 7.83(d, J=12Hz, 2H), 7.31(d, J=8Hz, 1H), 7.10(t, 1H), 7.00(dd, 2H), 6.53(d, J=8Hz, 1H), 3.91(m, 1H), 3.86(s, 1H), 2.03(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.25(m, 2H)
20 158	N	-	p-MeO-Ph-	H	THP-4-ilo	δ 7.78(d, J=12Hz, 2H), 7.24(d, J=8Hz, 1H), 7.06(t, 1H), 6.98(d, J=8Hz, 2H), 6.45(d, J=8Hz, 1H), 3.93(m, 2H), 3.86(s, 1H), 3.46(t, 2H), 3.44(m, 1H), 1.92(d, J=12Hz, 2H), 1.39(m, 2H)
25 159	N	-	p-MeO-Ph-	H	(THP-4-il)metilo	δ 7.78(d, J=8Hz, 2H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 7.07(t, 1H), 6.97(d, J=8Hz, 2H), 6.45(d, J=8Hz, 1H), 3.89(m, 2H), 3.86(s, 1H), 3.24(t, 2H), 3.04(d, J=8Hz, 2H), 1.73(m, 1H), 1.57(d, J=12Hz, 2H), 1.30(m, 2H)
30 160	C	(Me) ₃ Si-	Ph		THP-4-ilo	δ 8.00(br s, 1H), 7.43(m, 4H), 7.36(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.08(d, J=12Hz, 2H), 3.67(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.60(t, 2H), 3.01(d, 8H), 2.13(d, J=12Hz, 2H), 1.64(m, 2H)
35 161	C	H	Ph		THP-4-ilo	δ 8.53(br s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.45(t, 3H), 7.26~7.32(m, 3H), 6.55(s, 1H), 4.04~4.07(d, J=12Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 3.67(m, 1H), 3.57(t, 2H), 3.02(d, 8H), 2.10(m, 2H), 1.60(m, 2H)

Ejemplo 162: (Tetrahidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1 H-indol-7-il]-amina

4-[3-Bromo-2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il]-morfolina preparada en la Preparación 48 y tetrahidropiran-4-ona se hicieron reaccionar de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃); δ 8.12(br, 1H), 7.81(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.49(t, J=7.3Hz, 2H), 7.40(t, J=7.3Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.64(s, 1H), 4.04(m, 2H), 3.73~3.66(m, 5H), 3.60~3.54(m, 4H), 2.47(m, 4H), 2.10(m, 2H), 1.56(m, 2H)

Ejemplo Experimental 1: Mediciones y análisis de los compuestos de los Ejemplos para el efecto protector de los hepatocitos frente a la toxicidad de los hepatocitos derivada de sustancias.

Varios ataques endógenos/exógenos en las células dispara los mecanismos de la muerte celular que se clasifica ampliamente en dos tipos, es decir, apoptosis o necrosis. Usando estos mecanismos de muerte celular, en el presente ejemplo experimental, los hepatocitos primarios aislados de ratas se trataron con fármacos que clínicamente demostraron producir efectos secundarios graves de toxicidad de hepatocitos o varios productos químicos que derivan en la muerte celular, y los compuestos sintetizados en los Ejemplos se estimaron por sus efectos protectores de hepatocitos, después de 24 a 48 h. Las sustancias usadas para derivar la muerte de hepatocitos incluyen CCl₄, ActD, H₂O₂, doxorubicina, anti-Fas Ac/Actinomicina D, acetaminofen, EtOH, CdCl₂, palmitato, estearato, ciclofosfamida, terfenadina, diclofenaco, simvastatina, y adefovir. Los hepatocitos primarios se aislaron usando el método de Seglen PO (Experimental Cell Research 74(1972) págs. 450-454). En resumen, los hepatocitos se aislaron de acuerdo con el método de perfusión de colagenasa de dos etapas y las células muertas se eliminaron por centrifugación a baja velocidad (500 rpm) por 10 min usando gradiente de percoll (Kreamer BL etc., in Vitro Cellular & Developmental Biology 22(1986) págs. 201-211). Durante esta etapa, la viabilidad de las células se mantuvo a 90% o por encima. Las células se suspendieron en medio HepatoZYME (Gibco BRL), y se contó el número de células. 1.5X10⁴ células en 100 μl se colocaron en la placa de 96 pocillos recubierta de colágeno (BD biocoat), y adherida en el fondo por 3 - 4 h.

Para evaluar el efecto protector de los hepatocitos, las células adheridas anteriormente se trataron previamente con los compuestos del Ejemplo durante 30 min. En este momento, la concentración de los compuestos del Ejemplo se diluyó en serie por 2 o 3 veces en 5 etapas a partir de 30 μM, 10 μM o 1 μM dependiendo de los experimentos y la concentración

final de DMSO se ajustó al 0.2%. 30 min después del tratamiento con los compuestos, células se trataron por las sustancias que derivan en la muerte de hepatocitos o fármacos hepatotóxicos a las concentraciones indicadas en la Tabla 1. Después de 24 - 48 h, la viabilidad de las células se determinó para estimar los efectos protectores de hepatocitos. La viabilidad de las células se determinó usando el método WST-1 (MK-400, Takeda) por la absorbancia a 440 nm. Los efectos protectores de hepatocitos de los compuestos de los Ejemplos se representan por "EC₅₀" que se calculó a partir de valores medidos. "EC₅₀" aquí significa la concentración del compuesto a la cual se observa 50% de efecto protector máximo en el experimento.

Preferentemente, la EC₅₀ del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos.

La Tabla 1 muestra las concentraciones de tratamiento de diversas sustancias que producen hepatotoxicidad y el efecto protector de hepatocitos del compuesto del Ejemplo 41. La Tabla 2 muestra los efectos protectores de las células de los compuestos del Ejemplo contra una sustancia que produce hepatotoxicidad, doxorubicina.

Tabla 1

Efecto protector del compuesto del Ejemplo 41 contra las sustancias que producen hepatotoxicidad.			
Sustancias que derivan en toxicidad de hepatocitos.	Concentración de tratamiento	EC ₅₀ (μ M)	Nota sobre las sustancias que producen toxicidad de hepatocitos.
Doxorubicina	5 uM	0.06	Fármaco contra el cáncer
CCl ₄	10 mM	0.8	Xenobióticos/daño hepático
Actinomicina D	100 ng/mL	0.17	Antibióticos/daño hepático
EtOH	2.5 %	9	Esteatohepatitis
H ₂ O ₂	10 mM	0.8	Especies reactivas de oxígeno/daño hepático
Ácido palmítico	700 uM	< 0.6	Hígado graso
Ácido esteárico	700 uM	< 0.6	Hígado graso
Anti-Fas Ac/Actinomicina D	1 ug/mL 5 ng/mL	< 0.6	Hepatotoxicidad
CdCl ₂	1 uM	1.9	Xenobióticos/daño hepático
Ciclofosfamida	3 mM	< 0.2	Fármaco antileucémico
Tacrina	0.5 mM	50% viabilidad a 3-100 uM	Fármaco anti-Alzheimer

Tabla 2

Efectos protectores de la célula contra la doxorubicina en hepatocitos.							
Ejemplo	EC50 (uM)	Ejemplo	EC50 (uM)	Ejemplo	EC50 (uM)	Ejemplo	EC50 (uM)
1	0.1	48	0.044	87	0.6	129	1.16
5	0.5	49	0.133	88	>2	130	0.38
6	0.3	50	0.043	89	0.3	131	0.36
7	0.5	51	0.23	90	0.146	132	0.43
8	2.5	52	0.14	91	0.042	133	0.15

ES 2 691 068 T3

	9	0.2	53	0.04	92	0.036	134	>1
5	10	0.2	54	0.22	93	0.16	135	0.15
	11	0.1	55	0.3	94	0.08	136	0.05
	12	0.4	56	0.13	95	0.21	137	0.16
	13	0.4	57	0.27	96	0.12	138	0.1
10	14	0.3	58	0.26	97	0.09	139	0.33
	15	0.1	59	0.2	98	0.11	140	0.13
	17	0.54	60	0.17	99	0.2	141	0.46
15	19	0.07	61	0.26	100	0.08	142	0.05
	20	0.3	62	0.11	101	0.08	143	0.066
	21	0.04	63	0.17	102	0.3	144	0.3
20	24	0.9	64	0.26	103	0.106	146	0.33
	27	2.4	65	0.6	104	0.08	147	0.46
	28	0.17	67	<0.13	105	0.07	148	0.16
25	29	0.07	68	0.32	106	0.45	149	0.55
	30	0.14	69	0.355	107	0.35	150	0.16
	31	0.16	70	0.256	109	0.257	151	>2
30	32	0.13	71	0.254	111	0.257	152	0.24
	33	0.15	72	0.06	112	0.45	153	2.1
	34	>2	73	0.12	113	0.35	154	4.2
35	35	0.63	74	0.35	114	0.37	155	1.3
	36	0.063	75	0.12	115	>2	156	>10
	37	0.15	76	0.14	117	0.26	157	0.9
40	38	0.11	77	0.14	118	1.1	158	2.77
	39	0.33	78	0.21	119	0.14	159	0.11
	40	0.2	79	0.14	121	0.2	161	0.36
45	41	0.06	80	0.1	122	0.2	162	0.7
	42	0.04	81	0.11	123	0.19		
	43	0.046	82	0.07	124	0.15		
	44	0.17	83	0.05	125	0.111		
50	45	0.21	84	0.09	126	0.2		
	46	0.05	85	0.36	127	0.59		
	47	0.05	86	1.44	128	0.17		

55

Ejemplo Experimental 2: Efectos protectores cuando el tBHP (peróxido de terc-butil hidroxilo; t-BuOOH) se trató en hepatocitos y otras células derivadas de diversos tejidos.

60

1) Efecto protector cuando tBHP se trató en hepatocitos primarios

Los hepatocitos se aislaron de acuerdo con los mismos procedimientos que en el Ejemplo Experimental 1, se suspendieron en medio DMEM (Gibco + 10% FBS + IX antibióticos) y se distribuyeron en la placa. Después de 24 h de la distribución de los hepatocitos, los compuestos se diluyeron en serie 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, por lo que las células se pretrataron durante 30 min. Las células se trataron con tBHP a la concentración final de 300 uM, y los efectos protectores se determinaron después de 1 h. Como en el Ejemplo Experimental 1, después del

65

tratamiento con WST-1 (Takeda, 10 uL) durante 1.5 h, los valores EC_{50} se calcularon mediante mediciones de absorbancia a 440 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

5 Preferentemente, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos.

2) Efecto protector cuando tBHP se trató en células pancreáticas (Linm5F)

10 Para determinar el efecto protector sobre las células pancreáticas, las células Linm5F, una especie de células beta, se distribuyeron en la placa de 96 pocillos en una cantidad de 2×10^4 células/pocillo, y se incubaron durante 24 h. Los compuestos de los Ejemplos se diluyeron en serie 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, por lo que cada pocillo se trató durante 1 h. Las células se trataron con tBHP a la concentración final de 400 uM, y se incubaron adicionalmente durante 5 h. Los efectos protectores se determinaron usando el método SRB (Sulforhodamine B Protein) en el que se tiñe la cantidad total de proteína celular. Brevemente, las células se incubaron durante 5 h, se añadieron 50 uL de solución de formaldehído al 4% a cada pocillo para reparar las células y se almacenaron durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Después de descartar el medio, cada pocillo se lavó con agua destilada 2 a 3 veces y la placa se secó en un horno a 50 °C. Se añadieron 50 µl de solución SRB a cada pocillo y se colocaron durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Después de eliminar la solución SRB, la placa se lavó con solución de ácido acético al 1% 2 a 3 veces. Después de secar la placa en un horno a 50 °C, se añadieron 100 uL de Tris 10 mM para eluir el SRB que estaba tiñendo la proteína intracelular. La absorbancia se midió a 590 nm y 650 nm usando SpectrMax, y la absorbancia a 650 nm se restó de la absorbancia a 590 nm para calcular el valor de EC_{50} .

25 Preferentemente, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos. Los compuestos de los Ejemplos 56, 106, y 107 como compuestos representativos mostraron excelentes actividades en el presente experimento y sus valores EC_{50} fueron de 0.1 uM o menos.

3) Efecto protector cuando tBHP se trató en células cardíacas (H9C2, cardiomiocito de rata blanca)

30 Para evaluar el efecto protector sobre las células cardíacas, las células H9C2 se distribuyeron en una cantidad de 1.5×10^4 células/pocillo, y se incubaron durante 24 h. Los compuestos del Ejemplo se diluyeron en serie 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, por lo que cada pocillo se trató durante 45 min. Las células se trataron con tBHP a la concentración final de 400 uM y se incubaron durante 2 h. El efecto protector de cada compuesto se determinó usando el mismo método SRB que en Linm5F de los mencionados anteriormente 2).

35 Preferentemente, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos. Como compuestos representativos, por ejemplo, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo 86 era 0.5 uM. Además, los compuestos de los Ejemplos 39, 74, 86, 97 y 117 mostraron excelentes actividades en el presente experimento, y sus valores EC_{50} fueron 0.2 uM o menos.

4) Efecto protector cuando tBHP se trató en células renales (LLC-PK1)

45 Para determinar el efecto protector sobre las células renales, 4×10^4 células se distribuyeron en cada pocillo y se incubaron durante 24 h. Las células se trataron con los compuestos de los Ejemplos a la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, y se incubaron durante 30 min. Las células se trataron con 400 uM tBHP, y se incubaron adicionalmente durante 6 h. El efecto protector de cada compuesto se determinó usando el mismo método SRB que en Linm5F de los mencionados anteriormente 2).

50 Preferentemente, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos. Representativamente, la EC_{50} del compuesto del Ejemplo 56 fue 0.66 uM.

5) Efecto protector cuando el tBHP fue tratado en condrocitos

55 Para determinar el efecto protector sobre los condrocitos, se aislaron los condrocitos de 2 patas traseras de ratas SD de 16 semanas de edad (peso corporal: 450 - 460 g). El método de aislamiento es el siguiente. El cartílago aislado de las regiones de la rodilla de las patas traseras de la rata se transfirió a una placa de 100 pi que contenía PBS (+1X antibióticos). El PBS se mantuvo a 4°C en un baño de hielo. Se intercambié PBS por uno nuevo y se centrifugó a 1000 rpm. Después de la eliminación de PBS, se agregaron 3 mL de tripsina 1X (Gibco) a la temperatura de 37 °C y se siguió con el tratamiento durante 15 min. El sobrenadante se desechó después de la centrifugación y se lavó de nuevo con PBS. El sobrenadante se desechó después de la centrifugación. Después de la adición de 0.2% colagenasa (Worthington, tipo II), las células se aislaron mediante incubación durante toda la noche en un incubador rotatorio a 37 °C. La solución celular filtrada se centrifugó y el sobrenadante se descartó. Después del lavado con PBS, las células se suspendieron en 10 ml de DMEM/F-12 (Gibco, 10% de FBS). 2×10^4 células se distribuyeron en cada pocillo y se incubaron durante 24 h. Los compuestos de los Ejemplos se diluyeron en serie 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, por lo que cada pocillo se trató durante 1 h. Las células se trataron con tBHP a la concentración final de 500 uM, y se incubaron durante 3 h. El efecto protector de cada compuesto se determinó usando el mismo método de tinción SRB que en Linm5F de los mencionados anteriormente 2).

Preferentemente, la EC₅₀ del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos. Representativamente, los compuestos de los Ejemplos 56 y 63 mostraron excelentes actividades en el presente experimento, y sus valores EC₅₀ fueron 0.1 uM o menos.

5

6) Efecto protector cuando tBHP se trató en células cerebrales (SK-N-MC)

Para evaluar el efecto protector sobre las células cerebrales, 2X10⁴ células del cerebro se distribuyeron en la placa de 96 pocillos usando medio DMEM (Gibco, 10% FBS) y se incubaron durante 24 h. Los compuestos de los Ejemplos se diluyeron en serie 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 uM, por lo que cada pocillo se trató durante 1 h. Las células se trataron con tBHP a la concentración final de 400 uM, y se incubaron durante 6 h. Se tomaron 50 uL del medio de cada pocillo para proceder con el ensayo de LDH (Promega). En el ensayo de LDH, se mezclaron 50 uL del medio con 50 uL de solución de ensayo. Después de la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se midió la absorbancia a 490 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

10

15

Preferentemente, la EC₅₀ del compuesto del Ejemplo es 30 uM o menos, más preferentemente, 10 uM o menos, y más preferentemente, 1.0 uM o menos. Representativamente, el valor de EC₅₀ del compuesto del Ejemplo 115 fue 0.26 uM. Además, los compuestos de los Ejemplos 37, 55 y 63 mostraron excelentes actividades en el presente experimento, y sus valores EC₅₀ fueron 0.1 uM o menos.

20

Aplicabilidad Industrial

Como se demostró en los resultados anteriores, los nuevos compuestos de acuerdo con la presente invención no solo muestran los efectos para la hepatoprotección y la mejora funcional hepática, sino que también pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas como el hígado graso, la fibrosis hepática, hepatocirrosis, etc. y enfermedades hepáticas agudas/crónicas, como hepatitis, etc., causadas por virus o medicamentos. Los compuestos de la presente invención también exhiben la eficacia inhibitoria de la necrosis en las células del páncreas, riñón, cerebro, cartílago y corazón.

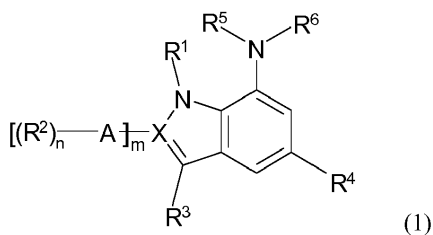
25

30

Así, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas.

Reivindicaciones

1. Compuestos de indol de la siguiente Fórmula (1):



15 en la que

n denota un número de 1 a 3,

m es 1,

A representa fenilo,

X representa C,

20 R¹ representa hidrógeno, alquilo, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, o $-(CH_2)_rCO_2H$, en donde r denota un número de 1 a 5, y R⁷ y R⁸ independientemente uno del otro representan hidrógeno, alquilo o alquilcarbonilo, o pueden formar juntos una cadena de alquileo opcionalmente sustituida con alquilo en donde opcionalmente un metileno se sustituye por un átomo de N,

25 R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo, alcoxi o trialkilsililo, representa $-(CH_2)_pCO_2R^7$, $-(CH_2)_pOR^7$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-NHR^{10}$, $-N(H)S(O)_2R^7$, $-NHC(O)R^{10}$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^7$ o $(CH_2)_p$ -heterociclo- R^{10} , en donde p denota un número de 0 a 3, el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente, R¹⁰ representa hidrógeno, oxo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquioxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxi, alquilo o heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

30 R³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo o fenilo, o representa $-(CH_2)_n$ -heterociclo o $-(CH_2)_n$ -arilo, en donde n denota un número de 0 a 3 y el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

35 R⁴ representa $-YR^{11}$, en donde Y representa un enlace directo o $-(CR^7R^8)_pY'$, en donde p denota un número de 0 a 3, R⁷ y R⁸ son como se definió anteriormente, Y' se selecciona del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-NR^{12}$, $-NR^{12}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, $-S(O)_q-$, y $-S(O)_qNR^{12}$, en donde R¹² representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, q denota un número de 0 a 2, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, tiol, carboxi, alquilo y $-(CH_2)_tB-R^{13}$, en donde t denota un número de 0 a 3, B representa heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S o arilo, R¹³ representa hidrógeno, ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, tiol, carboxi, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilcarbonilo o alquilsulfonilo,

40 R⁵ representa hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o heterociclilalquil en donde el heterociclo es de 3-10 miembros y tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

45 R⁶ representa $-(CR^7R^8)_p-Z-D-W-R^{14}$, en donde Z representa un enlace directo, o se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, y $-S(O)_y-$, y denota un número de 1 o 2, D representa un enlace directo, o representa cicloalquilo, heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, W representa un enlace directo, o representa $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}$, $-S(O)_y-$, $-S(O)_yNR^{12}$ o $-NR^{12}S(O)_y-$, en donde R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, heterociclo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, heteroarilo de 3-10 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, arilo o aralquilo,

50 R⁵ y R⁶ juntos representan una cadena de alquileo,

55 donde alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y los sustituyentes son uno o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, nitrilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alquilo, alcoxi, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquioxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalcoxi y oxo, y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos, siempre que el compuesto de la Fórmula (1) no sea 2-fenil-7-aminoindol.

- 60 2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

n denota un número de 1 a 3,

m es 1,

A representa fenilo,

X representa C,

- R¹ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo o -(CH₂)_rNR⁷R⁸, en donde r denota un número de 2 a 3, y R⁷ y R⁸ independientemente uno del otro representan hidrógeno o C₁-C₃-alquilo, o juntos pueden formar una cadena de alquileo de C₂-C₆ que es opcionalmente sustituida por C₁-C₆-alquilo y opcionalmente un metileno se sustituye por un átomo de N,
- 5 R² representa hidrógeno, halógeno, C₁-C₆-alquilo, -(CH₂)_pCO₂R⁷, -(CH₂)_pOR⁷, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰, -(CH₂)_pS(O)₂R⁷ o -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, p denota un número de 0 a 3,
- 10 R¹⁰ representa hidrógeno, oxo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiloxicarbonilo, C₁-C₆-alquilaminocarbonilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo o hidrox-C₁-C₆-alquilo, o representa un heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como el heteroátomo, y es opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alquilo,
- R³ representa hidrógeno, halógeno o C₁-C₆-alquilo, representa fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₆-alcoxi, o representa heterocicilil-C₁-C₅-alquilo en donde el heterociclo es de 5~6 miembros, tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo,
- 15 R⁴ representa -YR¹¹, en donde Y representa un enlace directo o -(CR⁷R⁸)_pY¹-, en donde Y¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -NR¹²-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_q-, y -S(O)_qNR¹²-, R¹² representa hidrógeno o C₁-C₃-alquilo, q denota un número de 0 a 2, R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidrox, tiol, carboxi, C₁-C₆-alquilo, hidrox-C₁-C₆-alquilo y -(CH₂)_tB-R¹³, t denota un número de 0 a 3, B representa C₆-C₁₀-arilo, representa un heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, R¹³ representa hidrógeno, halógeno, hidrox, oxo, tiol, carboxi, carboxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo o C₁-C₆-alquilsulfonilo,
- 20 R⁵ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterociclo o heterocicilil-C₁-C₆-alquilo, en donde el heterociclo es un anillo de 3~8 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, y está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo,
- 25 R⁶ representa -(CR⁷R⁸)_p-Z-D-W-R¹⁴, Z representa un enlace directo, o se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²-, y -S(O)_y-, en donde y denota un número de 1 a 2,
- 30 D representa C₄-C₆-cicloalquilo, o representa heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene un grupo oxo,
- W representa un enlace directo, o representa -NR⁷-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_y-, -S(O)_yNR¹²- o -NR¹²S(O)_y-,
- R¹⁴ representa hidrógeno, hidrox, C₁-C₆-alquilo, hidrox-C₁-C₆-alquilo, carboxi-C₁-C₆-alquilo, C₆-C₁₀-aril o C₆-C₁₀-ar-C₁-C₆-alquilo, representa un heterociclo de 5~6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo, o representa heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es opcionalmente sustituido por C₁-C₆-alquilo, o R⁵ y R⁶ juntos representan una cadena de alquileo de C₂-C₆.
3. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R¹ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo o di(C₁-C₃-alquil)amino-C₂-C₃-alquilo.
4. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde R¹ representa hidrógeno, metilo o (dimetilamino)etilo.
- 45 5. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R² representa hidrógeno, amino, halógeno, C₁-C₃-alquilo, carboxi, carboxi-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxycarbonilo, C₁-C₃-alcoxycarbonilo-C₁-C₃-alquilo, hidrox-C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-alcoxi, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰ or -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, en donde p, R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 2.
- 50 6. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 5 en donde R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHBOC, -NH(1-metil-piperidina), 1-oxo-2-hidroxietilo, dimetilaminometilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboxi, carboximetilo, carboxietilo, -CH₂-(2-oxo)piperazina, -CH₂-piperazina, -CH₂-morfolina, -CH₂-[1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo], y -CH₂-[4-acetil-piperazin-1-ilo].
- 55 7. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R³ representa hidrógeno, metilo o bromo, representa fenilo opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alcoxi, o representa heterocicilil-C₁-C₃-alquilo en donde el heterociclo es de 5~6 miembros, tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo.
- 60 8. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 7 en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, bromo, fenilo, 4-MeO-fenilo -CH₂-(2-oxo-piperazin-4-ilo), y -CH₂-(morfolin-4-ilo).
9. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -C(O)-, -NH-, -CONH-, -SO₂NH-, -NHC(O)-, -CH₂CONH-, -CH₂C(O)-, y -CH₂SO₂-.

10. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 9 en donde Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -C(O)-, -CH₂C(O)- y -NHC(O)-.
- 5 11. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo y -(CH₂)_tB-R¹³, en donde t, B y R¹³ son como se definen en la reivindicación 2.
- 10 12. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 11 en donde R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, fluoro, cloro, hidroxilo, 2-carboxi-pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, ácido 4-acético-1,3-tiazolin-2-ilo, -CH₂-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo), y -CH₂-(2-oxopiperazin-4-ilo).
- 15 13. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R⁵ representa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, heterociclo o heterocicliil-C₁-C₆-alquilo, en donde el heterociclo es un anillo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, y es opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo.
- 20 14. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 13 en donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopentilo, tetrahidropiran-4-ilo y CH₂-(tetrahidropiran-4-ilo).
- 25 15. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde Z representa un enlace directo, o representa -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- o -S(O)₂-.
- 30 16. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde D se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano y piperidina.
- 35 17. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde W representa un enlace directo, o representa -SO₂-, -CO-, -C(O)O- o -CONR¹²-, en donde R¹² es como se define en la reivindicación 2.
- 40 18. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 17 en donde W se selecciona del grupo que consiste en -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -CON(Me)-, y -CONH-.
- 45 19. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, hidroxilo-C₁-C₆-alquilo, C₆-C₁₀-arilo o C₆-C₁₀-ar-C₁-C₃-alquilo, representa heterociclo de 5~6 miembros que tiene O o S, y está opcionalmente sustituido por 1 o 2 grupos oxo, o representa heteroarilo de 5~6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y está opcionalmente sustituido por C₁-C₃-alquilo.
- 50 20. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 19 en donde R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, isobutilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, bencilo, tiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,1-dioxo-tetrahydro-tiopirano, furano, piridina y 5-metil-piridina.
- 55 21. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde R⁵ y R⁶ junto con el átomo de N al que están unidos forman piperidina.
- 60 22. Los compuestos de acuerdo con la Reivindicación 2, los cuales se seleccionan de los siguientes:
 Ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
 4-[(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-ciclohexan-1-ona;
 Etil éster del ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;
 Ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
 Ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;
 Etil éster del ácido 2-[7-(ciclopentil) amino-2-fenil-1H-indol-5-il] -acético;
 2-[7-(Ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol;
 Ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético;
 Ácido 2-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;
 Ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetrahydro-tiopirano-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;
 (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 Ciclopentil-[2-(3-fluoro)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina; (Tetrahidropiran-4-il)-[2-(4-
 metoxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 Ciclopentil-[3,5-dimetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 60 Ciclopentilmetil-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)metil-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (1-Metilpiperidin-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 1-[4-[(5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]etanol;
 Ciclopentil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 65 Ciclohexil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

- Ciclopentilmetil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (1-bencilpirrolidin-3-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (1-Metilpiperidin-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 5 (1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 2-[(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]propan-1,3-diol;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metil-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 Di(tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 10 Di(tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 (1-Metil-piperidinametil-4-il)-[5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;
 2-[4-[(5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]etanol;
 [1-(Tetrahidropiran-4-il)piperidin-4-il)-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 15 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-[5-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;
 Dimetil-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metilamina;
 20 Ciclopentil-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 Ciclopentil-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 25 Ciclopentil-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-ilmetil)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-il)-amina;
 (3-Metilbutil)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(4-metoxifenil)-1H-indol-7-il]-amina;
 t-Butil N-[4-[5-cloro-7-(ciclopentilamino)-1H-indol-2-il]fenil]carbamato;
 30 Ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina;
 Ciclopentil-[5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 N-[4-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;
 Ciclopentil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 Diciclopentil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 35 (Tetrahidropiran-4-il)metil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 Di(tetrahidropiran-4-il)metil-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 (Tetrahidropiran-4-il)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il]-amina;
 (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;
 [1-(metanosulfonil)piperidin-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 40 2-Hidroxil-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]-etanol;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;
 Fenilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-carboxílico;
 1-[4-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanol;
 [5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-(piperidin-4-il)metil-amina;
 45 (5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina;
 {4-[5-(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino]piperidin-1-il}-(tetrahidrofuran-2-il)-metanol;
 (5-Fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetrahidropiran-4-il)-piperidin-4-il]-amina;
 N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina;
 N-(5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-ciclohexano-1,4-diamina;
 50 Ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Ácido 4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Amida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano-1-carboxílico;
 Metilamida del ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexanocarboxílico;
 (Metil éster del ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino)-acético;
 55 Ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
 Metil éster del ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
 Ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]acético;
 Metil éster del ácido 2-[(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-propiónico;
 Ácido 2-(5-fenoxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico;
 60 Ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piridin-2-il-amina;
 (5-Cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-piridin-2-il-amina;
 Metil éster del ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
 (2S)-1-(7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico ácido;
 65 Ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 2-(7-Ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-etanol;

- Ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-amina;
 Ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético;
 Ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)metilamino-1H-indol-5-il)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético;
 Metil éster del ácido 3-(7-Ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico;
 5 Ácido 3-(7-Ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzoico;
 [3-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 {3-[5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-metanol;
 Ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il}-fenil}-acético;
 10 Ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1-H-indol-2-il)-fenil]-acético;
 Ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-[3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;
 Metil éster del ácido 2-[3-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino]-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
 15 [2-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 Ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 Metil éster del ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 [4-(5-Cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 2-[4-[5-Cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil]-etanol;
 20 Ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzoico;
 Ácido 2-[4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 Ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenil]-acético;
 Ácido 2-[4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil]-acético;
 Metil éster del ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)benzoico;
 25 Metil éster del ácido 4-(7-Ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)benzoico;
 Metil éster del ácido 2-[4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;
 Metil éster del ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenil]acético;
 Metil éster del ácido 2-[4-[5-cloro-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil]-acético;
 30 [5-Cloro-2-(3-dimetilaminometilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 [5-Cloro-2-(3-morfolin-4-il)metilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 [5-Cloro-2-(3-pirrolidin-4-il)metilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 1-[4-[3-(5-Cloro-7-tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-bencil]-piperazin-1-il]-etanona;
 {5-Cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
 {5-Cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina; y
 (Tetrahidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina.
 35 23. Una composición para usar en la prevención o tratamiento de la necrosis y enfermedades asociadas con la
 necrosis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la Fórmula (1), sales
 farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos como se define en la reivindicación 1 como un
 ingrediente activo junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
 40 24. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la necrosis y enfermedades asociadas
 con la necrosis se seleccionan del grupo que consiste en enfermedad hepática aguda/crónica, enfermedad
 neurodegenerativa, enfermedad isquémica, diabetes, pancreatitis, sepsis bacteriana/viral, procolitis necrotizante,
 45 fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección viral,
 esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, asfixia, tuberculosis,
 endometriosis, angiaestenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones esteroides, gangrena, úlceras por presión,
 hemoglobinuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, síndrome
 compartimental, lesión del cordón espiral, glomerulonefritis, distrofia muscular, enfermedad metabólica
 50 hereditaria, enfermedad micoplasmal, ántrax, enfermedad de Andersen, enfermedad mitocondrial congénita,
 fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis y necrosis aséptica.
 25. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la necrosis y las enfermedades
 asociadas con la necrosis son causadas por fármacos y sustancias tóxicas y se seleccionan del grupo que
 consiste en la necrosis asociada con el alcoholismo, la exposición, o administración o autoadministración de
 55 cocaína, fármacos, antibióticos, agentes anticancerígenos, adriamicina, puromicina, bleomicina, AINE,
 ciclosporina, toxinas químicas, gases tóxicos, productos agroquímicos, metales pesados o lesiones debidas a la
 exposición a la radiactividad/UV y necrosis asociada.
 26. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 24, que es para la hepatoprotección, mejora de la
 60 función hepática y prevención o tratamiento de la enfermedad hepática.
 27. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enfermedad hepática se selecciona
 del grupo que consiste en trasplante de hígado, hígado graso alcohólico o no alcohólico, fibrosis hepática,
 65 hepatocirrosis y hepatitis causada por virus o fármacos.

28. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enfermedad hepática es una enfermedad hepática aguda/crónica alcohólica.
- 5 29. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enfermedad hepática es hígado graso inducido por ácidos grasos o enfermedad hepática aguda/crónica derivada de hígado graso.
30. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enfermedad hepática está mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS).
- 10 31. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26 en donde la enfermedad hepática es mediada por metales pesados.
32. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 23, que se coadministra con agentes profilácticos o terapéuticos para la necrosis derivada de fármacos y enfermedades asociadas a la necrosis.
- 15 33. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 32 en donde los agentes profilácticos o terapéuticos para la necrosis derivada de fármacos y enfermedades asociadas con la necrosis se seleccionan del grupo que consiste en antibióticos, agentes anticancerosos, agentes antivíricos, antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, anticoagulantes, agentes mejoradores de lípidos, inhibidores de la muerte celular, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos/antiobesidad, agentes terapéuticos para enfermedades cardiovasculares, agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas, agentes antienvjecimiento y agentes terapéuticos para enfermedades metabólicas.
- 20 34. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 26, que se coadministra con agentes seleccionados del grupo que consiste en promotores de la regeneración de hepatocitos, adyuvantes de la función hepática, agentes antivíricos, inmunosupresores e inhibidores de la fibrosis.
- 25 35. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la enfermedad neurodegenerativa es la demencia, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.
- 30 36. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la enfermedad isquémica es una enfermedad cardíaca, lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico o lesión isquémica.
- 35 37. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la diabetes es causada por sustancias destructoras de células pancreáticas, complicaciones diabéticas o enfermedad vascular diabética.
38. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 37 en donde la diabetes es mediada por virus, hiperglucemia, ácido graso, dieta, toxina o estreptozotocina.
- 40 39. Un método para preparar una composición para usar en la prevención o tratamiento de la necrosis y enfermedades asociadas con la necrosis, que comprende la etapa de mezclar los compuestos de la Fórmula (1), sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos de los mismos como se define en la reivindicación 1 como un ingrediente activo junto con portadores farmacéuticamente aceptables.