

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 717**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2018** **PCT/JP2018/019440**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2018** **WO18216640**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2018** **E 18805980 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 3632898**

54 Título: **Antagonista de EP4**

30 Prioridad:

22.05.2017 JP 2017100512

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2023

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

ASADA, MASAKI;
TANI, KOUSUKE y
HIGUCHI, SATONORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 954 717 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).

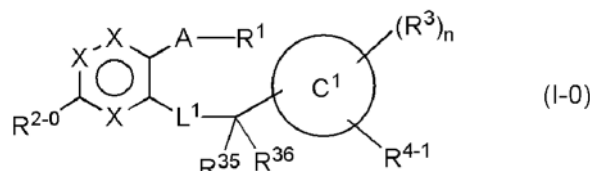
DESCRIPCIÓN

Antagonista de EP4

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad antagonista del receptor EP4 o una sal del mismo, y a un medicamento que contiene el compuesto o la sal del mismo como principio activo. La presente invención se refiere en particular a un compuesto representado por la fórmula general (I-0):

10



15

en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen el mismo significado que se proporciona a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, denominado compuesto de la presente invención), y a un medicamento que contiene el mismo como principio activo.

[Antecedentes de la técnica]

20

Se sabe que la prostaglandina E₂ (PGE₂), un metabolito conocido de la cascada del ácido araquidónico, tiene una serie de efectos, incluyendo la citoprotección, la contracción uterina, la disminución del umbral del dolor, la promoción del peristaltismo en el tracto digestivo, el estado de vigilia, la inhibición de la secreción ácida del estómago, el efecto hipotensor y el efecto diurético.

25

Estudios recientes han descubierto que existen subtipos de receptores de PGE₂ con diferentes funciones. Hasta la fecha, se conocen cuatro subtipos amplios, y estos se denominan EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄ (Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, Vol. 12, págs. 379-391, 1995).

30

En estos subtipos, se piensa que el receptor EP₄ está implicado en la inhibición de la producción de MCP-1 de macrófagos, la inhibición de la producción de TNF-α, IL-2 e IFN-γ de linfocitos. También se cree que este receptor EP₄ tiene implicación en la antiinflamación por producción potenciada de IL-10, vasodilatación, angiogénesis, inhibición de la formación de fibras elásticas y regulación de la expresión de MMP-9. Otra posible implicación del receptor EP₄ incluye el control inmunitario en el cáncer a través de células supresoras derivadas de mieloides, linfocitos T reguladores y linfocitos citolíticos naturales.

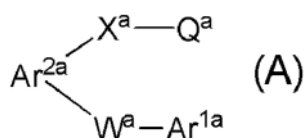
35

Por lo tanto, se cree que los compuestos que se unen fuertemente al receptor EP4 y muestran una actividad antagonista son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del receptor EP4, incluyendo, por ejemplo, una enfermedad ósea, un cáncer, una enfermedad granulomatosa sistémica, una enfermedad inmunitaria, alergia, atopia, asma, piorrea alveolar, gingivitis, periodontitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Kawasaki, quemadura, fallo multiorgánico, cefalea crónica, dolor, vasculitis, incompetencia venosa, venas varicosas, aneurisma, aneurisma de la aorta, fístula anal, diabetes insípida, estrés, endometriosis, adenomiosis uterina, conducto arterioso persistente en neonatos y coleditis (Pharmacological Reviews, Vol. 65, págs. 1010-1052, julio de 2013; 105th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), Resumen: LB-265, Título de la presentación: ONO-AE3-208 Inhibits Myeloid Derived Suppressor Cells and Glioma Growth, Fecha de presentación: 8 de abril de 2014; FEBS Letters, Vol. 364, págs. 339-341, 1995; Cancer Science, Vol. 105, págs. 1142-1151, 2014; Cancer Research, Vol. 70, págs. 1606-1615, 2010; y Cancer Research, Vol. 62, págs. 28-32, 2002).

50

Por otro lado, la Bibliografía de Patente 1 describe el uso de compuestos representados por la fórmula general (A) como compuestos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con un receptor de prostaglandina E, por ejemplo, dolor, inflamación, cáncer y similares.

La fórmula general (A) es:



55

(en donde en la fórmula, Ar^{1a} es un grupo arilo o heteroarilo, que está sustituido ocasionalmente con R^{1a} o R^{3a}; R^{1a} es CN, NO₂, CON(R^{5a})₂ o similares;

R^{3a} es un átomo de halógeno, CN o similares;

W^a representa un grupo de unión de 3 a 6 miembros que incluye de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde el grupo de unión incluye ocasionalmente CO, S(O)_{na}, C=C o un grupo acetileno;

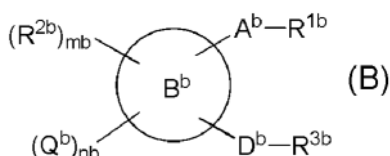
Ar^{2a} es un grupo arilo o heteroarilo, que está sustituido ocasionalmente con R^{3a} ;

X^a es un enlazador unido a Ar^{2a} en la posición orto a un sitio de unión de W^a ; y

Q^a es COOH o similar (las definiciones de los grupos están parcialmente extractadas)).

Además, la Bibliografía de Patente 2 menciona que los compuestos representados por la siguiente fórmula general (B) son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como el dolor y el cáncer porque se unen a un receptor de PGE₂, en particular, a EP₃ y/o EP₄, y tienen un efecto antagonista.

La fórmula general (B) es:



(en donde en la fórmula, R^{1b} es -COOH o similar;

A^b representa (i) un enlace sencillo, (ii) alquileo C1-6, (iii) alquilenilo C2-6 o (iv) alquinileno C2-6, o similares; un anillo B^b representa un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C3-12, o un heterociclo monocíclico o bicíclico de 3 a 12 miembros;

R^{2b} representa un átomo de halógeno, nitro, ciano o similares;

Q^b representa -(alquilen 1-4)-Cic2^b, -(alquilen 1-4)-Z^b-Cic3^b, ciano, nitro o similares;

Z^b representa -O- o similares;

Cic2^b representa un anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico C3-15, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 15 miembros sustituido con 1 a 5 R^{30b} o sin sustituir;

Cic3^b representa un anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico C3-15, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 15 miembros sustituido con 1 a 5 R^{30b} o sin sustituir;

D^b representa una cadena de unión que incluye átomos de 3 a 6 miembros seleccionados de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y la cadena puede incluir un doble enlace o un triple enlace, o la cadena de unión puede estar sustituida con 1 a 12 R^{40b} ;

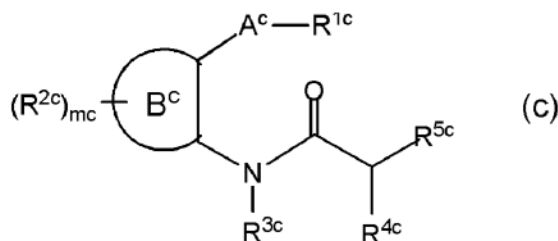
R^{40b} representa oxo, halógeno o similares;

R^{3b} representa (1) alquilo C1-6, o un (2) anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico C3-15 o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 15 miembros, sustituido con 1 a 5 R^{42b} o sin sustituir;

R^{42b} representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un átomo de halógeno, ciano, -NR^{46b}COR^{47b}, Cic10^b o -CO-Cic10^b (las definiciones de los grupos están parcialmente extractadas)).

Además, la Bibliografía de Patente 3 describe el uso de compuestos representados por la siguiente fórmula general (C) como compuestos que han de usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con un receptor de prostaglandina E, por ejemplo, dolor, inflamación, cáncer y similares.

La fórmula general (C) es:



(en donde en la fórmula, R^{1c} representa COOH o similar;

A^c es alquileo C1-6 o similar;

R^{2c} es un grupo alquilo C1-6, un grupo ciano o similares;

el anillo B^c representa un anillo de carbono monocíclico C5-7 o similar;

R^{3c} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-4, o similares;

R^{4c} representa (1) un alquilo C1-8, (2) un alquilenilo C2-8, o similares;

R^{5c} representa un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C5-10 o al menos un átomo de nitrógeno, y un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, sustituido con 1 a 2 grupos R^{13c} o sin sustituir;

R^{13c} representa alquilo C1-6, alcoxi C1-6, un átomo de halógeno, CF₃, o similares; cuando hay presentes dos R^{13c}, ambos pueden ser iguales o diferentes entre sí; (las definiciones de los grupos están parcialmente extractadas)).

5 [Bibliografías de la técnica anterior]

[Bibliografías de patente]

- 10 [Bibliografía de patente 1] WO2000/020371
[Bibliografía de patente 2] WO2003/016254
[Bibliografía de patente 3] WO2002/016311

[Bibliografías no de patente]

- 15 [Bibliografía no de patente 1] Journal of Lipid Mediators and Cell Signaling, Vol. 12, págs. 379-391, 1995
[Bibliografía no de patente 2] Pharmacological Reviews, Vol. 65, págs. 1010-1052, julio de 2013
[Bibliografía no de patente 3] 105th Annual Meeting of American Association for Cancer Research (AACR), Resumen: LB-265, Título de la presentación: ONO-AE3-208 Inhibits Myeloid Derived Suppressor Cells and Glioma Growth, Fecha de presentación: 8 de abril de 2014
20 [Bibliografía no de patente 4] FEBS Letters, Vol. 364, págs. 339-341, 1995
[Bibliografía no de patente 5] Cancer Science, Vol. 105, págs. 1142-1151, 2014
[Bibliografía no de patente 6] Cancer Research, Vol. 70, págs. 1606-1615, 2010
[Bibliografía no de patente 7] Cancer Research, Vol. 62, págs. 28-32, 2002

25 [Sumario de la invención]

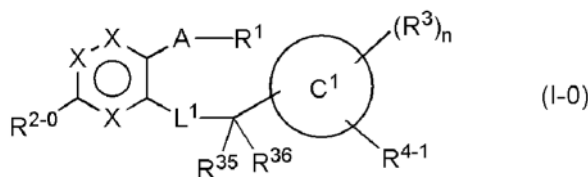
[Problema técnico]

- 30 Un problema que ha de resolverse por la presente invención es encontrar un compuesto que tenga una fuerte actividad antagonista con respecto a un receptor EP₄, y que sea útil como fármaco preventivo y/o terapéutico para enfermedades provocadas por la activación del receptor EP₄.

[Solución al problema]

- 35 Con el fin de resolver el problema mencionado anteriormente, los inventores de la presente invención han estudiado intensamente para encontrar un compuesto que tenga una fuerte actividad antagonista con respecto a un receptor EP₄. Como resultado, los inventores han descubierto que un compuesto representado por la fórmula general (I-0) que se menciona más adelante antagoniza fuertemente el receptor EP₄, y tiene selectividad con respecto a otros receptores EP, y completó la presente invención.

- 40 La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I-0), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 45 en donde en la fórmula,

- R¹ representa COOR⁵, tetrazol, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶, CONHSO₂R⁷, SO₂NHCOR⁸ o ácido hidroxámico, R⁵ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo,
50 R⁶, R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente alquilo C1-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-4, bencilo, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno independientemente puede estar sustituido con 1 a 5 R⁹,
R⁹ representa un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4 o ciano,
cuando hay presentes dos o más R⁹, una pluralidad de R⁹ pueden ser iguales o diferentes entre sí,
55 alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y alquiltio C1-4 en R⁹ pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, A representa alquilenilo C1-5, alquenilenilo C2-5, alquinilenilo C2-5, -(alquilen C1-3)-G¹-(alquilen C1-3)-, -G¹-(alquilen C1-5)-, -(alquilen C1-3)-(anillo aromático de 5 a 6 miembros)- o -G¹-(anillo aromático de 5 a 6 miembros)-, G¹ representa -O-, -S- o -NR¹⁰,
60 R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

A puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y el sustituyente se selecciona de un átomo de halógeno o alquilo C1-4,

X es CR²⁻² o N, cada X puede ser igual o diferente entre sí,

R²⁻⁰ representa R², en donde R² representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto (-SH), carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -C(O)R¹⁰¹, -SO₂R¹⁰², -CONR¹⁰³R¹⁰⁴, -NR¹⁰⁵C(O)R¹⁰⁶, -NR¹⁰⁷SO₂R¹⁰⁸, -SO₂NR¹⁰⁹R¹¹⁰, -NR¹¹¹R¹¹² o -L³-R¹¹,

R²⁻² representa un átomo de hidrógeno o R², en donde R² representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto (-SH), carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -C(O)R¹⁰¹, -SO₂R¹⁰², -CONR¹⁰³R¹⁰⁴, -NR¹⁰⁵C(O)R¹⁰⁶, -NR¹⁰⁷SO₂R¹⁰⁸, -SO₂NR¹⁰⁹R¹¹⁰, -NR¹¹¹R¹¹² o -L³-R¹¹,

cuando hay presente una pluralidad de R^{2-2'}, los R^{2-2'} pueden ser iguales o diferentes entre sí, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹ y R¹¹² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R², R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹ y R¹¹² pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -NR¹¹³R¹¹⁴, un anillo de carbono C3-10, -G²-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G²-(heterociclo de 3 a 10 miembros),

G² representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR¹¹⁵-,

R¹¹³, R¹¹⁴ y R¹¹⁵ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, L³ representa un enlace, -CR¹²R¹³-, -O-, -CR¹⁴(OR¹⁵)-, -C(O)-, -NR¹⁶-, -CR¹⁷R¹⁸O-, -CR¹⁹R²⁰NR²¹-, -CR²²R²³NR²⁴CO-, -C(O)NR²⁵- o -S(O)_s-,

s representa un número entero de 0 a 2,

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

R¹¹ representa un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R²⁶,

R²⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un mercapto, oxo, tioxo, -NR²⁷R²⁸, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, -SO₂NR²⁹R³⁰, un anillo de carbono C3-10, un -G³-(anillo de carbono C3-10), heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G³-(heterociclo de 3 a 10 miembros),

G³ representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR³¹-,

R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, un anillo de carbono C3-10, un -G³-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G³-(heterociclo de 3 a 10 miembros) en R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, cuando hay presente una pluralidad de R^{26'}, pueden ser iguales o diferentes entre sí, respectivamente,

p representa un número entero de 1 a 4,

cuando p es dos o más, una pluralidad de R² pueden ser iguales o diferentes entre sí, L¹ representa -NR³³CO-, R³³ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

R³⁵ y R³⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

el alquilo C1-4 en R³⁵ y R³⁶ puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

R³⁵ y R³⁶ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de carbono saturado C3-8,

el anillo C1 representa un anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico o un heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico, R³ representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto, oxo, tioxo, carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, -C(O)R²⁰¹, -SO₂R²⁰², -CONR²⁰³R²⁰⁴, -NR²⁰⁵C(O)R²⁰⁶,

-NR²⁰⁷SO₂R²⁰⁸, -SO₂NR²⁰⁹R²¹⁰ o -NR²¹¹R²¹²,

R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹ y R²¹², representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R³, R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹ y R²¹², pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -NR³⁷R³⁸, un anillo de carbono C3-10, un -G⁴-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G⁴-(heterociclo de 3 a 10 miembros),

G⁴ representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR¹¹⁵-,

R³⁷ y R³⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

R³ puede estar unido a R³⁵ o R³⁶ para formar un anillo de carbono C3-6,

n representa un número entero de 0 a 5,

cuando n es dos o más, una pluralidad de R^{3'} pueden ser iguales o diferentes entre sí, R⁴⁻¹ representa -CONR⁴¹R⁴² o -C(O)R⁴⁵⁻¹,

R⁴⁵⁻¹ representa alquilo C1-6, alqueno C2-6 o alquino C2-6,

R⁴¹ y R⁴² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R^{41} y R^{42} puede estar sustituido con 1 a 6 R^{50} ,

R^{50} representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-NR^{51}R^{52}$, alcoxi C1-6, alquilo C1-6, anillo de carbono C3-10, G^6 -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un $-G^6$ -(heterociclo de 3 a 10 miembros), cuando hay presentes dos o más R^{50} , los R^{50} pueden ser iguales o diferentes entre sí,

G^6 representa $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{53}-$,

R^{51} , R^{52} y R^{53} , representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

R^{41} y R^{42} pueden formar cada uno independientemente un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros junto con átomos de nitrógeno unidos al mismo.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que incluye el compuesto representado por la fórmula general (I-0) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

La invención proporciona además un agente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del receptor EP_4 , que incluye el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que incluye además un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula general (I-0), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno o más agentes seleccionados de un agente alquilante, anti metabolitos, antibióticos antineoplásicos, preparaciones de origen vegetal, hormonas, compuestos de platino, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de cinasas, un anticuerpo anti-CD 20, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-VEGF, inhibidores del proteosoma, Inhibidores de HDAC, inhibidores de puntos de control inmunitarios e inmunomoduladores.

La presente invención proporciona además un compuesto representado por la fórmula general (I-0), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad provocada por la activación de un receptor EP_4 .

Se proporciona además el uso del compuesto representado por la fórmula general (I-0), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir un agente para prevenir y/o tratar la enfermedad provocada por la activación de un receptor EP_4 .

Se exponen realizaciones preferidas de la presente invención en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

[Efectos ventajosos de la invención]

El compuesto de la presente invención tiene una actividad antagonista selectiva y fuerte contra un receptor EP_4 y, por lo tanto, es un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad provocada por la activación del receptor EP_4 .

[Descripción de las realizaciones]

La presente invención se describirá en detalle en lo sucesivo en el presente documento.

En la presente invención, los ejemplos del "alquilo C1-4" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo e isobutilo.

En la presente invención, los ejemplos del "alquilo C1-6" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo, 2-metil-2-etilpropilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alqueno C2-4" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alqueno C2-6" incluyen etenilo, propenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo e isómeros de los mismos, y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alquino C2-4" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alquino C2-6" incluyen etinilo, propinilo, propinilo, butinilo, butadiinilo, pentinilo, pentadiinilo, hexenilo, hexadiinilo e isómeros de los mismos, y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alqueno C1-3" incluyen metileno, etileno y propileno.

En la presente invención, los ejemplos del "alquilenlo C1-5" incluyen metileno, etileno, propileno, butileno y pentileno.

5 En la presente invención, los ejemplos del "alquenileno C2-5" incluyen etenileno, 1-propenileno, 2-propenileno, 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno y 4-pentenileno.

En la presente invención, los ejemplos del "alquinileno C2-5" incluyen etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno, 3-butinileno, 1-pentinileno, 2-pentinileno, 3-pentinileno y 4-pentinileno.

10 En la presente invención, los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, los ejemplos del "alcoxi C1-4" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 1-metil propoxi, *terc*-butoxi, isobutoxi y similares.

15 En la presente invención, los ejemplos del "alcoxi C1-6" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi e isómeros de los mismos, y similares.

En la presente invención, los ejemplos del "alquiltio C1-4" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 1-metil propiltio, *terc*-butiltio, isobutiltio y similares.

20 En la presente invención, los ejemplos del "alquiltio C1-6" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio e isómeros de los mismos, y similares.

25 En la presente invención, los ejemplos del "acilo C2-5" incluyen etanoílo, propanoílo, butanoílo, pentoílo e isómeros de los mismos.

En la presente invención, los ejemplos del "anillo aromático de 5 a 6 miembros" incluyen benceno y el siguiente "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros".

30 En la presente invención, los ejemplos del "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros" incluyen pirrol, imidazol, triazol, pirazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina y similares.

35 En la presente invención, los ejemplos del "anillo de carbono saturado C3-8" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares.

40 En la presente invención, el "heterociclo saturado de 3 a 8 miembros" significa un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros que incluye al menos un átomo de nitrógeno, y los ejemplos de los mismos incluyen aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, pirazolidina, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, tetrahidrotiazol, tetrahidroisotiazol, tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol, tetrahidrotiadiazol, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, tetrahidrotiazina, tetrahidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina, perhidroazepina, perhidrodiazepina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, azabiciclo[3.2.1]octano y similares.

45 En la presente invención, los ejemplos del "anillo de carbono C3-6" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, benceno y similares.

50 En la presente invención, los ejemplos del "anillo de carbono C3-10" significan un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C3-10, y los ejemplos de los mismos incluyen ciclopropano, ciclobutano y el siguiente "anillo de carbono C5-10".

55 En la presente invención, los ejemplos del "heterociclo de 3 a 10 miembros" significan un heterociclo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y los ejemplos de los mismos incluyen aziridina, oxirano, tiirano, oxetano, azetidina, tietano y el siguiente "heterociclo de 5 a 10 miembros".

60 En la presente invención, los ejemplos del "anillo de carbono C5-10" significan, por ejemplo, un anillo de carbono monocíclico o bicíclico C5-10, y los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohepteno, cicloocteno, ciclononeno, ciclodeceno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno y similares.

65 En la presente invención, los ejemplos del "heterociclo de 5 a 10 miembros" significan un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y los ejemplos de los mismos incluyen pirrolidina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol,

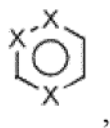
pirazol, piridina, piperidina, piperazina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazinano, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzodioxol, benzoxatiol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol, dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol, dihidrotiazol, tetrahidrotiazol, dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol, dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol, dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol, dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, tetrahidrotiazolopiradina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxolano, dioxano, dioxaindano, benzodioxano, tiocromano, dihidrobenzodioxina, dihidrobenzoxatiina, cromano, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopiridina, imidazopirimidina, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, pirrolopiridazina, imidazopirazina, pirazolopiridina, pirazolopirimidina, triazolopiridina, imidazo[1,2-B]piridazina, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[C]pirazol, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[C]pirazol, anillo de dihidropirido oxazina y similares.

En la presente invención, el "anillo de carbono aromático C6-10" es benceno y el siguiente "anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico". El anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico es un anillo bicíclico de carbono que tiene aromaticidad, y una parte de un anillo puede estar saturado. Los ejemplos del anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico incluyen azuleno, naftaleno, dihidronaftaleno y tetrahidronaftaleno, y similares.

En la presente invención, el "heterociclo aromático de 5 a 10 miembros" representa el "heterociclo aromático de 5 a 6 miembros" mencionado anteriormente y el siguiente "heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico". que incluyen de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre.

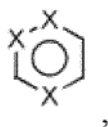
En la presente invención, el "heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico" es un heterociclo bicíclico que tiene aromaticidad, y una parte de un anillo puede estar saturado. Los ejemplos del "heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico" incluyen benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianafaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, dihidro benzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, dihidroisobenzofurano, dihidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditolano, imidazo[1,2-B]piridazina, 2,4,5, 6-tetrahidrociclopenta[C]pirazol, 1,4,5, 6-tetrahidrociclopenta[C]pirazol, benzoditiana y similares.

En la presente invención, uno de los dos enlaces en -L¹- puede estar unido al anillo



o -CR³⁵R³⁶-, y -NR³³C(O)- representa (anillo)-NR³³C(O)-CR³⁵R³⁶- o (anillo)-CONR³³-CR³⁵R³⁶-.

En la presente invención, uno de los dos enlaces en -L³- puede estar unido al anillo



o R^{11} , y, por ejemplo, $-C(O)NR^{25}-$ representa (anillo)- $NR^{25}-R^{11}$ o (anillo)- $NR^{25}C(O)-R^{11}$.

- 5 En la presente invención, R^1 es preferentemente $COOR^5$.

En la presente invención, R^5 es preferentemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

- 10 En la presente invención, A es preferentemente alquilenos C1-5, alquilenos C2-5 u $-O-(\text{anillo aromático de 5 a 6 miembros})-$, más preferentemente alquilenos C1-5 y particularmente preferentemente propileno.

En la presente invención, R^2 es preferentemente un átomo de halógeno, alquilo C1-4, ciano o $-L^3-R^{11}$, y más preferentemente un átomo de flúor, ciano o $-L^3-R^{11}$.

- 15 En la presente invención, p es preferentemente 1 o 2, y más preferentemente 1.

En la presente invención, L^3 es preferentemente un enlace, $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-CR^{14}(OR^{15})-$, $-C(O)-$, $-NR^{16}-$, $-CR^{17}R^{18}O-$, $-CR^{19}R^{20}NR^{21}-$ o $-C(O)NR^{25}-$, más preferentemente un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, $-CH(OH)-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-CH_2O-$ o $-C(O)NR^{25}-$, más preferentemente $-CH_2-$, $-O-$, $-CH_2O-$, $-C(O)NR^{25}-$ y mucho más preferentemente $-CH_2-$ o $-CH_2O-$. Otro aspecto de L^3 , se prefiere $-C(O)NR^{25}-$.

- 20

En la presente invención, R^{25} es preferentemente un átomo de hidrógeno o metilo.

- 25 En la presente invención, R^{11} es preferentemente ciclopentano, ciclohexano, benceno o heterociclo de 5 a 10 miembros, y más preferentemente heterociclo de 5 a 10 miembros. R^{11} es más preferentemente benceno, piridina, pirazina, pirazol, piridazina, pirimidina, oxadiazol, oxazol, imidazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tetrahydroisotiazol, morfolina, piperazina, pirrolidina, tiazinano, tiazolidina, 2,4,5,6-tetrahydrociclopenta[C]pirazol y 1,4,5,6-tetrahydrociclopenta[C]pirazol, y mucho más preferentemente pirazol, piridina, pirimidina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol y tetrazol. Preferentemente, R^{11} está opcionalmente sustituido con R^{26} . Además, otro aspecto preferible de R^{11} es benceno sustituido con R^{26} .

- 30

En la presente invención, preferentemente L^3-R^{11} es $-CH_2-$ (heterociclo de 5 a 10 miembros) o $-CH_2O-$ (heterociclo de 5 a 10 miembros). El heterociclo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con R^{26} .

- 35 En la presente invención, el anillo



- 40 es preferentemente benceno o heterociclo aromático de 5 a 6 miembros, más preferentemente benceno, piridina, pirazina, pirimidina o piridazina, y mucho más preferentemente benceno.

En la presente invención, L^1 es $-NR^{33}CO-$, y preferentemente $-NHCO-$.

- 45 En la presente invención, el resto $-CR^{35}R^{36}-$, es preferentemente $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$, y más preferentemente $-CH(CH_3)-$.

En la presente invención, el anillo C1 es un anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico o un heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico, preferentemente naftaleno, indol, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, indolina y cromano, y más preferentemente indol. El aspecto mucho más preferible del anillo C1 es indol unido a $-CR^{35}R^{36}-$ en un átomo de nitrógeno.

- 50

En la presente invención, R^3 es preferentemente un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, más preferentemente alquilo C1-4, y un anillo de carbono saturado C3-8, más preferentemente metilo, etilo, ciclobutilo y ciclopropilo, y mucho más preferentemente metilo y ciclopropilo.

- 55

En la presente invención, preferentemente R^3 está presente en un átomo constituyente de anillo C1 que no está unido a $-CR^{35}R^{36}-$.

En la presente invención, n es preferentemente 0 o 1.

En la presente invención, R^{4-1} es $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{45-1}$, y preferentemente $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$.

En la presente invención, R^{41} es preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros. El alquilo C1-6, anillo de carbono C3-10 y heterociclo de 3 a 10 miembros puede estar sustituido con R^{50} , más preferentemente R^{41} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metoxietilo, ciclopentiloxietilo y fenoxietilo. Otro aspecto preferible de R^{41} es alquilo C1-6 y un anillo de carbono saturado C3-8, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) oxo, (4) tioxo, (5) ciano, (6) nitro, (7) $-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, (8) alcoxi C1-6, (9) alquiltio C1-6, (10) un anillo de carbono aromático C6-10, (11) $-\text{G}^6$ - (anillo de carbono C3-10), (12) heterociclo de 3 a 10 miembros y (13) $-\text{G}^6$ - (heterociclo de 3 a 10 miembros), más preferentemente alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-4 o $-\text{O}-$ (anillo de carbono C3-6), y más preferentemente metoxietilo, ciclopentiloxietilo y fenoxietilo.

En la presente invención, R^{42} es preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros. El alquilo C1-6, anillo de carbono C3-10 y heterociclo de 3 a 10 miembros puede estar sustituido con R^{50} , más preferentemente R^{42} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metoxietilo, ciclopentiloxietilo y fenoxietilo. Otro aspecto preferible de R^{42} es un átomo de hidrógeno, o alquilo C1-6 y un anillo de carbono saturado C3-8, sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo hidroxilo, (3) oxo, (4) tioxo, (5) ciano, (6) nitro, (7) $-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, (8) alcoxi C1-6, (9) alquiltio C1-6, (10) un anillo de carbono aromático C6-10, (11) $-\text{G}^6$ - (anillo de carbono C3-10), (12) heterociclo de 3 a 10 miembros y (13) $-\text{G}^6$ - (heterociclo de 3 a 10 miembros), más preferentemente alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-4 o $-\text{O}-$ (anillo de carbono C3-6), y más preferentemente metoxietilo, ciclopentiloxietilo y fenoxietilo.

En la presente invención, otro aspecto preferible de R^{41} y R^{42} es un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros formado junto con el átomo de nitrógeno unido.

En la presente invención, los aspectos preferibles del heterociclo saturado de 3 a 8 miembros incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina y morfolina.

En la presente invención, R^{45-1} es alquilo C1-6, alqueno C2-6 o alquino C2-6, y preferentemente alquilo C1-6.

En la presente invención, R^{4-1} es preferentemente $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$.

En la presente invención, X es preferentemente CR^{2-2} , y más preferentemente CH.

En la presente invención, R^{2-2} es preferentemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o un átomo de halógeno, y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, el anillo C^1 es preferentemente naftaleno, indol, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, indolina y cromano, más preferentemente indol, y el aspecto mucho más preferible del anillo C^1 es indol unido a $-\text{C}(\text{R}^{35})(\text{R}^{36})-$ en un átomo de nitrógeno.

En la presente invención, la fórmula general (I-0) es preferentemente una combinación de las definiciones preferibles respectivas de los anteriores R^1 , A, X, R^{2-0} , R^{2-2} , R^3 , R^{35} , R^{36} , R^{4-1} , anillo C^1 , L^1 y n.

En la presente invención, el aspecto preferible son los compuestos descritos en los Ejemplos.

En la presente invención, en la fórmula general anterior (I-0) preferentemente, A es alqueno C1-5, y más preferentemente propileno.

En la presente invención, preferentemente, L^1 es $-\text{NHCO}-$.

En la presente invención, R^{35} y R^{36} en la fórmula general anterior (I-0) es preferible que uno cualquiera de R^{35} y R^{36} sea un átomo de hidrógeno. Cuando uno de R^{35} y R^{36} es un átomo de hidrógeno, y el otro no es un átomo de hidrógeno, la configuración estérica de un carbono asimétrico puede ser R o S, o una mezcla de cualquier proporción de R y S.

En la presente invención, el otro aspecto mucho más preferible de la fórmula general (I-0) es preferentemente los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos que se mencionan más adelante, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En la presente invención, a menos que se indique directamente, se incluyen todos los isómeros. Por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alqueno y similares, incluyen grupos de cadenas lineal y ramificada. Además, todos

los isómeros geométricos de dobles enlaces, anillos y "anillos condensados (isómeros E, Z, cis, trans), isómeros ópticos por la presencia de carbono asimétrico (isómeros R, S, α , β , enantiómeros, diastereómeros), sustancias ópticamente activas que tienen propiedad de rotación óptica (isómeros D, L, d, l), isómeros polares de acuerdo con una separación cromatográfica (isómero más polar, isómero menos polar), compuesto de equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos en cualquier proporción y mezclas racémicas se incluyen en la presente invención. Además, la presente invención también abarca todos los isómeros por tautómeros.

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, como es evidente para una persona experta en la materia, un símbolo:



representa la unión hacia la parte posterior del plano del papel (es decir, la configuración α),



representa la unión hacia la parte delantera del plano del papel (es decir, la configuración β), y



representa una mezcla arbitraria de la configuración α y la configuración β .

[Sal]

El compuesto representado por la fórmula general (I) se convierte en una sal mediante el método conocido.

Una sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Una sal es preferentemente una sal soluble en agua.

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sal de adición de ácido, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo, sal de amonio, sal de amina o similares.

Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato o sal de ácido orgánico tal como acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluoroacetato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato o gluconato.

Los ejemplos de la sal de metal alcalino incluyen sal de potasio, sal de sodio y similares.

Los ejemplos de la sal de metal alcalinotérreo incluyen sal de calcio, sal de magnesio y similares.

Los ejemplos de la sal de amonio incluyen sal de tetrametilamonio o similares.

Los ejemplos de la sal de amina incluyen sal de trietilamina, sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclopentilamina, sal de bencilamina, sal de fenetilamina, sal de piperidina, sal de monoetanolamina, sal de dietanolamina, sal de tris(hidroximetil)aminometano, sal de lisina, sal de arginina, sal de N-metil-D-glucamina y similares.

Además, el compuesto de la presente invención puede convertirse en N-óxido mediante métodos arbitrarios. El N-óxido es el compuesto representado por la fórmula general (I) en la que un átomo de nitrógeno está oxidado.

El compuesto representado por la fórmula general (I-0) y una sal del mismo pueden convertirse en un solvato.

El solvato es preferentemente no tóxico e hidrosoluble. Los ejemplos adecuados del solvato incluyen solvatos como agua, o disolvente de alcohol (por ejemplo, etanol).

El compuesto representado por la fórmula general (I-0) puede formar un cocrystal con un formador de cocrystal adecuado. Como el cocrystal, se prefiere un cocrystal farmacéuticamente aceptable que se forma con un formador de cocrystal farmacéuticamente aceptable. El cocrystal normalmente se define como un cristal que se forma con dos o más moléculas diferentes mediante una interacción intermolecular distinta del enlace iónico. Además, el cocrystal puede ser un compuesto de una molécula neutra y una sal. El cocrystal puede prepararse por recristalización en un disolvente mediante un método bien conocido, por ejemplo, cristalización por fusión, recristalización en disolvente o pulverización física de los componentes juntos. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen los descritos en el

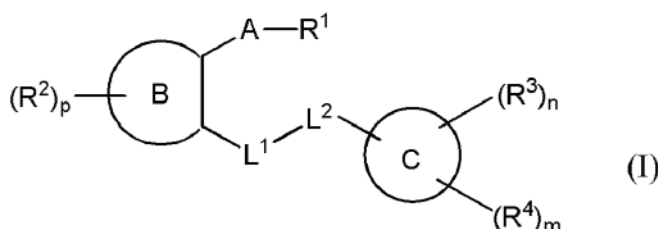
documento WO2006/007448.

El compuesto representado por la fórmula general (I-0) puede estar marcado con un isótopo del mismo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br y ^{125}I) y similares.

[Proceso para producir un compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I-0) puede producirse mediante los métodos bien conocidos, por ejemplo, los métodos que se describen a continuación, los métodos conformes a estos métodos, o los métodos que se muestran en los Ejemplos. Nótese en el presente documento que en cada uno de los siguientes métodos de producción, cada compuesto materia prima puede usarse en forma de sal. Una sal de este tipo preferentemente incluye sales descritas como sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I-0).

La presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula general (I):



en donde en la fórmula,

R^1 representa COOR^5 , tetrazol, SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^6 , $\text{CONHSO}_2\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$ o ácido hidroxámico,

R^5 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo,

R^6 , R^7 y R^8 representan cada uno independientemente alquilo C1-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-4, bencilo, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , cada uno independientemente puede estar sustituido con 1 a 5 R^9 ,

R^9 representa un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4 o ciano,

cuando hay presentes dos o más R^9 , una pluralidad de R^9 pueden ser iguales o diferentes entre sí, respectivamente, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y alquiltio C1-4 en R^9 pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, A representa alquilenilo C1-5, alquenilenilo C2-5, alquinilenilo C2-5, -(alquilen C1-3)- G^1 -(alquilen C1-3)-, - G^1 -(alquilen C1-5)-, -(alquilen C1-3)-(anillo aromático de 5 a 6 miembros)- o - G^1 -(anillo aromático de 5 a 6 miembros)-,

G^1 representa -O-, -S- o - NR^{10} -,

R^{10} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

A puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y el sustituyente se selecciona de un átomo de halógeno o alquilo C1-4,

el anillo B representa un anillo de carbono C5-10 o un heterociclo de 5 a 10 miembros,

R^2 representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto (-SH), oxo, tioxo(=S), carboxilo, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, - $\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$, - $\text{SO}_2\text{R}^{102}$, - $\text{CONR}^{103}\text{R}^{104}$, - $\text{NR}^{105}\text{C}(\text{O})\text{R}^{106}$, - $\text{NR}^{107}\text{SO}_2\text{R}^{108}$, - $\text{SO}_2\text{NR}^{109}\text{R}^{110}$, - $\text{NR}^{111}\text{R}^{112}$ o - $\text{L}^3\text{-R}^{11}$,

R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^{104} , R^{105} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{110} , R^{111} y R^{112} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R^2 , R^{101} , R^{102} , R^{103} , R^{104} , R^{105} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{110} , R^{111} y R^{112} pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, - $\text{NR}^{113}\text{R}^{114}$, un anillo de carbono C3-10, - G^2 -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un - G^2 -(heterociclo de 3 a 10 miembros),

G^2 representa - CH_2 -, -O-, -S- o - NR^{115} -,

R^{113} , R^{114} y R^{115} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

L^3 representa un enlace, - $\text{CR}^{12}\text{R}^{13}$ -, -O-, - $\text{CR}^{14}(\text{OR}^{15})$ -, - $\text{C}(\text{O})$ -, - NR^{16} -, - $\text{CR}^{17}\text{R}^{18}\text{O}$ -, - $\text{CR}^{19}\text{R}^{20}\text{NR}^{21}$ -, - $\text{CR}^{22}\text{R}^{23}\text{NR}^{24}\text{CO}$ -, - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}$ - o - $\text{S}(\text{O})_s$ -,

s representa un número entero de 0 a 2,

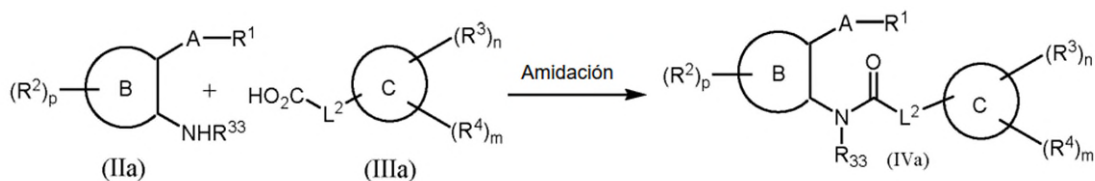
R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

R^{11} representa un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{26} , R^{26} representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un mercapto, oxo, tioxo, - $\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, nitro, ciano,

carboxilo, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, - $\text{SO}_2\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, un anillo de carbono C3-10, un - G^3 -(anillo de carbono C3-10), heterociclo de 3 a 10 miembros o un - G^3 -(heterociclo de 3 a

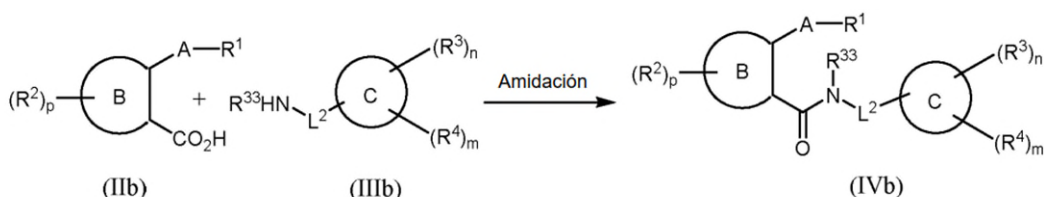
- 10 miembros),
 G^3 representa $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{31}-$,
 R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{31} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, un anillo de carbono C3-10, un $-G^3$ -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un $-G^3$ -(heterociclo de 3 a 10 miembros) en R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{31} pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, cuando hay presente una pluralidad de R^{26} , pueden ser iguales o diferentes entre sí, p representa un número entero de 1 a 4, cuando p es dos o más, una pluralidad de R^2 pueden ser iguales o diferentes entre sí, L^1 representa $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, $-CH_2SO_2-$, $-CH_2NR^{32}-$, $-NR^{33}CO-$ o $-NR^{34}SO_2-$, R^{32} , R^{33} y R^{34} , cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, o alquilo C1-4, L^2 representa $-(CR^{35}R^{36})u-$, u representa un número entero de 0 a 2, R^{35} y R^{36} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4, el alquilo C1-4 en R^{35} y R^{36} puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, cuando u es dos, R^{35} y R^{36} pueden ser cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, R^{35} y R^{36} pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de carbono saturado C3-8, el anillo C representa un anillo de carbono aromático C6-10 o un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, R^3 representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto, oxo, tioxo, carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, $-C(O)R^{201}$, $-SO_2R^{202}$, $-CONR^{203}R^{204}$, $-NR^{205}C(O)R^{206}$, $-NR^{207}SO_2R^{208}$, $-SO_2NR^{209}R^{210}$ o $-NR^{211}R^{212}$, R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} , R^{205} , R^{206} , R^{207} , R^{208} , R^{209} , R^{210} , R^{211} y R^{212} , representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R^3 , R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} , R^{205} , R^{206} , R^{207} , R^{208} , R^{209} , R^{210} , R^{211} y R^{212} , pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, $-NR^{37}R^{38}$, un anillo de carbono C3-10, un $-G^4$ -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un $-G^4$ -(heterociclo de 3 a 10 miembros), G^4 representa $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{115}-$, R^{37} y R^{38} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, R^3 que no está en un átomo de unión entre L^2 y el anillo C pueden estar unidos a R^{35} o R^{36} para formar un anillo de carbono C3-6, n representa un número entero de 0 a 5, cuando n es dos o más, una pluralidad de R^3 pueden ser iguales o diferentes entre sí, R^4 representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, mercapto, oxo, tioxo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, $-CONR^{41}R^{42}$, $-NR^{43}COR^{44}$, $-C(O)R^{45}$, $-OR^{46}$, $-S(O)R^{47}$, $-NR^{48}R^{49}$, un anillo de carbono C3-10, un $-G^5$ -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un $-G^5$ -(heterociclo de 3 a 10 miembros), G^5 representa $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{116}-$, t representa un número entero de 0 a 2, R^{116} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} y R^{49} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} y R^{49} pueden estar sustituidos con 1 a 6 R^{50} , R^{50} representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-NR^{51}R^{52}$, alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, anillo de carbono C3-10, G^6 -(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un $-G^6$ -(heterociclo de 3 a 10 miembros), cuando hay presentes dos o más R^{50} , los R^{50} pueden ser iguales o diferentes entre sí, G^6 representa $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{53}-$, R^{51} , R^{52} y R^{53} , representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, R^{41} y R^{42} , R^{48} y R^{49} , R^{51} y R^{52} pueden formar cada uno independientemente un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros junto con átomos de nitrógeno unidos al mismo, m representa un número entero de 0 a 5, cuando m es dos o más, una pluralidad de R^4 pueden ser iguales o diferentes entre sí. En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVa) en la que L^1 es $-NR^{33}CO-$, o el compuesto representado por la fórmula general (IVb) en la que L^1 es $-CONR^{33}-$ puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ia) o (Ib), respectivamente.

Esquema de reacción (Ia)



5 (en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), o

Esquema de reacción (Ib)



10 (en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

En otras palabras, el compuesto representado por la fórmula general (IVa) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIa) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIa) a una reacción de amidación. Además, el compuesto representado por la fórmula general (IVb) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIb) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIb) a una reacción de amidación.

La reacción de amidación es bien conocida y los ejemplos de la misma incluyen:

- (1) un método que usa un haluro de ácido,
- (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto, y
- (3) un método que usa un agente de condensación.

Estos métodos se describen específicamente a continuación:

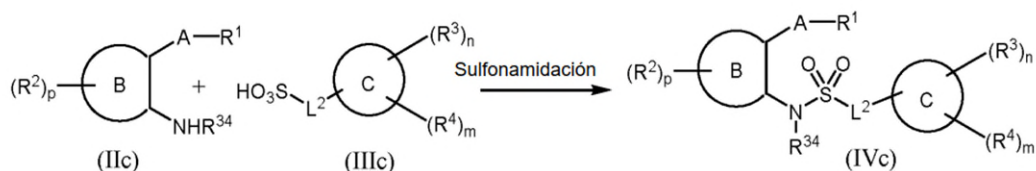
- (1) El método que usa un haluro de ácido se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietiléter, tetrahidrofurano y similares) o en ausencia de cualquier disolvente a aproximadamente -20 °C a la temperatura de reflujo, y después haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares) con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) a aproximadamente 0 a 40 °C. Además, el método también puede realizarse haciendo reaccionar el haluro de ácido obtenido con una amina a aproximadamente 0 a 40 °C usando una solución acuosa alcalina (agua de bicarbonato de sodio o una solución de hidróxido de sodio, y similares) en un disolvente orgánico (dioxano, tetrahidrofurano y similares).
- (2) El método que usa un anhídrido de ácido mixto se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de ácido (cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y similares) o un derivado de ácido (cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo y similares) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) o en ausencia de cualquier disolvente en presencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares) a aproximadamente 0 a 40 °C y después haciendo reaccionar el anhídrido de ácido mixto con amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) a aproximadamente 0 a 40 °C.
- (3) El método que usa un agente de condensación se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) o en ausencia de cualquier disolvente, en presencia o ausencia de una base (piridina, trietilamina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina y similares), usando un agente de condensación (1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonil diimidazol (CDI), 2-cloro-1-metilpiridinio yodo, anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, T3P) y similares), y en presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) a aproximadamente de 0 °C a la temperatura de reflujo.

Estas reacciones (1), (2) y (3) se realizan deseablemente en la atmósfera de un gas inerte (argón, nitrógeno, etc.) en condiciones anhidras.

En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVc) en la que L^1 es $-NR^{34}SO_2-$, o el compuesto representado por la fórmula general (IVd) en la que L^1 es $-SO_2NR^{34}-$ puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ic) o (Id), respectivamente.

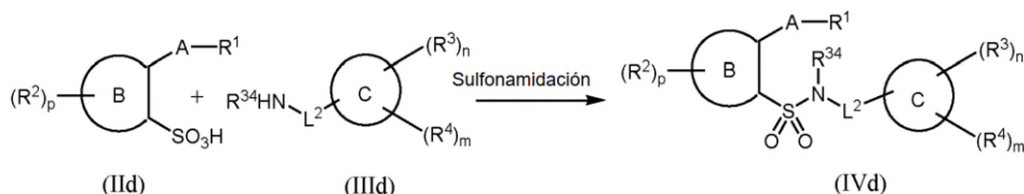
5

Esquema de reacción (Ic)



10 (en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) o

Esquema de reacción (Id)



15

(en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

En otras palabras, el compuesto representado por la fórmula general (IVc) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIc) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIc) a una reacción de sulfoamidación. Además, el compuesto representado por la fórmula general (IVd) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIId) y el compuesto representado por la fórmula general (IIId) a una reacción de sulfoamidación.

20

La reacción de sulfoamidación es bien conocida y se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido sulfónico con haluro de ácido (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo y similares) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter y similares) o en ausencia de cualquier disolvente a -20°C a la temperatura de reflujo para obtener haluro de sulfonilo, y haciendo reaccionar el haluro de sulfonilo obtenido con amina en presencia de base (diisopropiletilamina, piridina, trietilamina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina y similares) en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40°C .

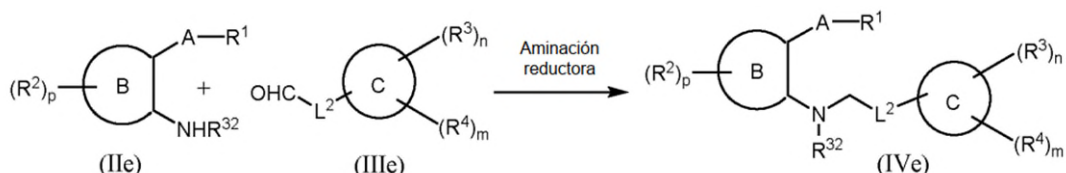
25

30

En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVe) en la que L^1 es $-NR^{32}CH_2-$, o el compuesto representado por la fórmula general (IVf) en la que L^1 es $-CH_2NR^{32}-$ puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ie) o (If), respectivamente.

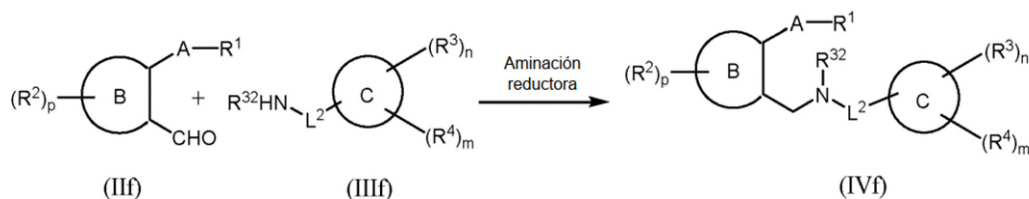
35

Esquema de reacción (Ie)



40 (en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), o

Esquema de reacción (If)



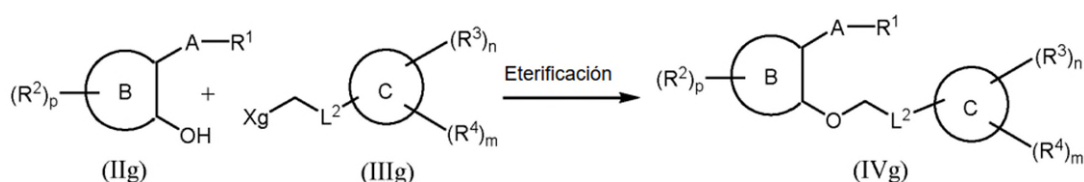
5 (en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

En otras palabras, el compuesto representado por la fórmula general (IVe) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIe) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIe) a una reacción de aminación reductora. Además, el compuesto representado por la fórmula general (IVf) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIe) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIc) a una reacción de aminación reductora.

La reacción de aminación reductora es bien conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (dicloroetano, diclorometano, dimetilformamida, ácido acético y una mezcla de los mismos), y en presencia de un agente reductor (triacetoxi borohidruro de sodio, ciano borohidruro de sodio, borohidruro de sodio y similares) a aproximadamente 0 a 40 °C.

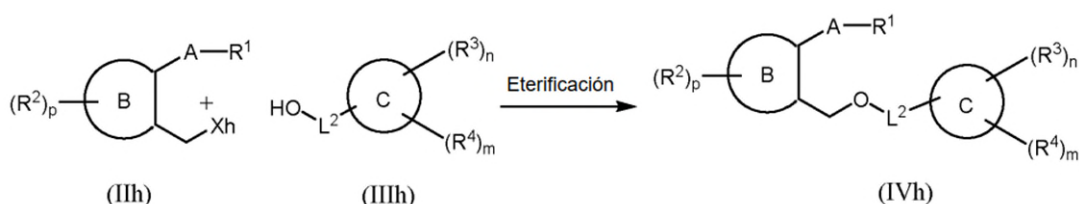
En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVg) en la que L¹ es -OCH₂-, o el compuesto representado por la fórmula general (IVh) en la que L¹ es -CH₂O- puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ig) o (Ih), respectivamente.

Esquema de reacción (Ig)



25 (en donde en la fórmula, Xg es un átomo de halógeno, tosilato o mesilato, y los otros símbolos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente)

Esquema de reacción (Ih)



35 (en donde en la fórmula, Xh es un átomo de halógeno, tosilato o mesilato, y los otros símbolos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente).

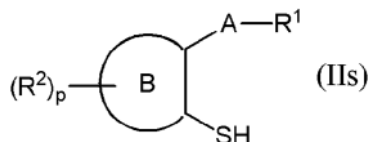
En otras palabras, el compuesto representado por la fórmula general (IVg) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIg) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIg) a una reacción de eterificación. Además, el compuesto representado por la fórmula general (IVh) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIh) y el compuesto representado por la fórmula general (IIIh) a una reacción de eterificación.

La reacción de eterificación es bien conocida. Por ejemplo, una reacción se realiza en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano, metil t-butil éter y similares), en presencia de base (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, óxido de bario, hidróxido de calcio, hidruro de sodio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares) o una solución acuosa

de los mismos o una mezcla de los mismos a aproximadamente 0 a 100 °C.

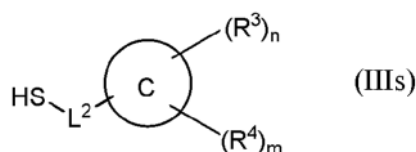
En el compuesto representado por la fórmula general (I), un compuesto en el que L^1 es $-SCH_2-$ se produce realizando una reacción usando un compuesto representado por la fórmula general (IIIs):

5



en lugar del compuesto representado por la fórmula general (IIg) en el esquema de reacción (Ilg).

- 10 En el compuesto representado por la fórmula general (I), un compuesto en el que L^1 es $-CH_2S-$ se produce realizando una reacción usando un compuesto representado por la fórmula general (IIIs):



- 15 en lugar del compuesto representado por la fórmula general (IIIh) en el esquema de reacción (Ih).

En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto en el que L^1 es $-S(O)CH_2-$ o L^1 es $-SO_2CH_2-$ puede producirse sometiendo adecuadamente un átomo de azufre del compuesto en el que L^1 es $-SCH_2-$ a una reacción de oxidación (reacción de sulfoxidación o reacción de sulfonación).

20

La reacción de sulfoxidación ($-SCH_2- \rightarrow -S(O)CH_2-$ o $-CH_2S- \rightarrow -CH_2S(O)-$) es bien conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol *t*-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida y similares), en agua o un disolvente mixto de éstos, en presencia de 1 a 1,2 agentes oxidantes equivalentes (peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, perácido (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético y similares), Oxone (nombre comercial, en lo sucesivo en el presente documento abreviado oxon; peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano y similares) a una temperatura de aproximadamente -40 a 0 °C.

25

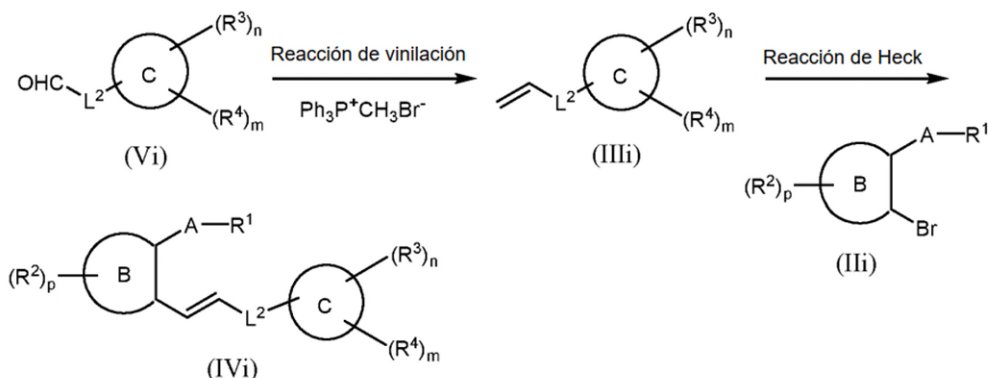
- 30 La reacción de sulfonación ($-SCH_2- \rightarrow -SO_2CH_2-$ o $-CH_2S- \rightarrow -CH_2SO_2-$) es bien conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol *t*-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida y similares), en agua o en un disolvente mixto de éstos, y en presencia de una cantidad excesiva de agentes oxidantes (peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, perácido (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético y similares), Oxone (nombre comercial; peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano y similares) a una temperatura de aproximadamente 20 a 60 °C.

35

En el compuesto representado por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVi) en la que L^1 es $-CH=CH-$ puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ii).

40

Esquema de reacción (Ii)



(en donde en la fórmula, todos los símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente)

El compuesto representado por la fórmula general (IIIi) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (Vi) a una reacción de vinilación.

La reacción de vinilación es bien conocida. Por ejemplo, se realiza una reacción haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (Vi) y bromuro de metil trifenil fosfonio en un disolvente orgánico (por ejemplo, acetonitrilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, un disolvente en el que se mezclan adecuadamente estos disolventes orgánicos o similares), en presencia de base (por ejemplo, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, n-butil-litio, *terc*-butoxi potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-entrietilamina (DBU) y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 a 120 °C.

El compuesto representado por la fórmula general (IVi) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IIIi) y un compuesto representado por la fórmula general (Iii) a una reacción de Heck.

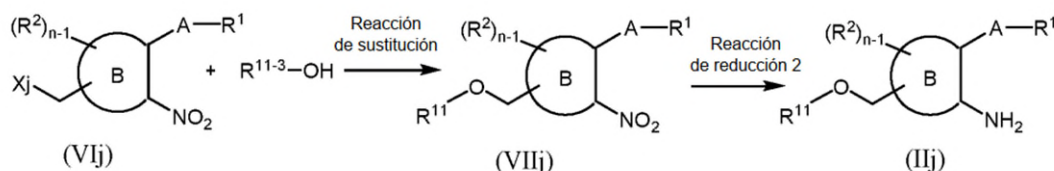
La reacción de Heck es bien conocida. Por ejemplo, una reacción se realiza en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, dietil éter, benceno, diclorobenceno, dimetilformamida, un disolvente en el que se mezclen adecuadamente estos disolventes orgánicos o similares) en presencia de base (por ejemplo, fosfato tripotásico, hidrogenocarbonato de sodio, trimetilamina y similares) y un catalizador (por ejemplo, catalizador de paladio (por ejemplo, cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y similares), un catalizador de níquel (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)níquel, bis(trifenilfosfina) níquel (II) y similares), un catalizador de cobalto (por ejemplo, cloruro de cobalto y similares), un catalizador de cobre (por ejemplo, cloruro de cobre y similares) un catalizador de cinc (por ejemplo, cinc y similares), o catalizador en el que estos catalizadores se mezclan adecuadamente), y además en presencia o ausencia de un reactivo de fósforo (por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), $\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_6-\text{PPh}_2$ y similares) a una temperatura de aproximadamente 0 a 120 °C.

En los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto representado por la fórmula general (IVi) en la que L^2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ puede producirse sustituyendo adecuadamente el $-\text{CH}=\text{CH}-$ en el compuesto representado por la fórmula general (IVi) a una reacción de reducción.

La reacción de reducción es bien conocida. Por ejemplo, una reacción se realiza en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, metanol, etanol, benceno, tolueno, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, dimetilformamida, agua, acetato de etilo, ácido acético, un disolvente en el que se mezclan adecuadamente estos disolventes orgánicos o similares), en presencia de un catalizador de hidrogenación (carbono paladio, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio y similares), en presencia o en ausencia de ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares), en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o con presión añadida, en presencia de ácido fórmico amónico o en presencia de hidrazina a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C.

El compuesto representado por la fórmula general (IIa) en el esquema de reacción (Ia), cuando un R^2 es $-\text{L}^3-\text{R}^{11}$, L^3 es $-\text{CH}_2\text{O}-$, R^{33} es un átomo de hidrógeno, puede producirse mediante el método representado por el esquema de reacción (Ij).

Esquema de reacción (Ij)



(en donde en la fórmula, R^{11-3} representa un anillo de carbono C3-10 -, o un heterociclo de 3 a 10 miembros -, el anillo de carbono C3-10 y el heterociclo de 3 a 10 miembros pueden sustituirse con uno a cinco R^{26} , y una pluralidad de R^{26} pueden ser iguales o diferentes entre sí, X_j es un átomo de halógeno, tosilo o mesilato, y los otros símbolos tienen el mismo significado que los definidos anteriormente).

En el esquema de reacción (Ij), un compuesto representado por la fórmula general (VIIj) puede producirse sustituyendo el compuesto representado por la fórmula general (VIj) con $\text{R}^{11-3}-\text{OH}$. Esta reacción de sustitución es bien conocida. Por ejemplo, una reacción se realiza en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter y similares), en presencia de hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares), hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de

bario, hidróxido de calcio y similares) o carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares), o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de éstos a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C.

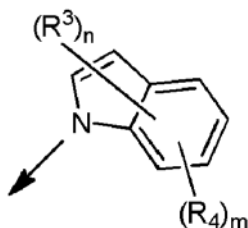
- 5 En el esquema de reacción (Ij), un compuesto representado por la fórmula general (IIj) puede producirse sometiendo un grupo nitro del compuesto representado por la fórmula general (VIIj) a una reacción de reducción. La reacción de reducción 2 de un grupo nitro es bien conocida, y puede realizarse mediante, por ejemplo, el siguiente método.

10 1) Por ejemplo, en un disolvente [éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter y similares), alcoholes (metanol, etanol y similares), bencenos (benceno, tolueno y similares), cetonas (acetona, metiletilcetona y similares), nitrilos (acetonitrilo y similares), amidas (dimetilformamida y similares), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos, etc.], en presencia de un catalizador de hidrogenación (carbono paladio, negro de paladio, paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino, platino-carbono, níquel, níquel Raney, cloruro de rutenio y similares), en presencia o en ausencia de ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido hipocloroso, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y similares), en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o con presión añadida, en presencia de ácido fórmico amónico o en presencia de hidrazina a una temperatura de aproximadamente 0 a 200 °C.

20 2) Por ejemplo, la reacción se realiza usando un reactivo de metal (cinc, hierro, estaño, cloruro de estaño, cloruro de hierro, samario, indio, borohidruro de sodio-cloruro de níquel y similares) en un disolvente miscible en agua (etanol, metanol, tetrahidrofurano y similares), en presencia o ausencia de ácidos (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, cloruro de amonio, ácido acético, formiato de amonio y similares) a temperaturas de aproximadamente 0 a 150 °C.

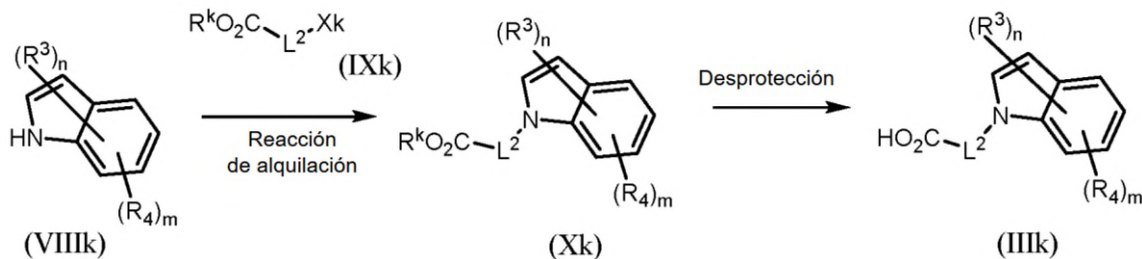
- 25 En un compuesto representado por la fórmula general (IIa) en el esquema de reacción (Ia), cuando un R^2 es $-L^3-R^{11}$, R^{11} es un heterociclo de 3 a 10 miembros, L^3 es $-CH_2-$, R^{33} es un átomo de hidrógeno, puede producirse reemplazando $R^{11-3}-OH$ en el esquema de reacción (Ij) por $R^{11-4}-H$ (R^{11-4} representa un heterociclo de 3 a 10 miembros).

- 30 En el compuesto representado por la fórmula general (IIIa) en el esquema de reacción (Ia), cuando un anillo C es un compuesto representado por la fórmula general (IIIk):



- 35 (en donde en la fórmula, una flecha representa un sitio de unión a L^2 y los otros símbolos tienen el mismo significado que anteriormente), el compuesto puede producirse mediante el método que se muestra en el siguiente esquema de reacción (Ik).

Esquema de reacción (Ik)



- 40 (en donde en la fórmula, Xk es un átomo de halógeno, tosilato o mesilato, R^k es un grupo protector de un grupo carboxi, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos anteriormente).

- 45 Los ejemplos del grupo protector para un grupo carboxi incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo alilo, un grupo t-butilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo fenacilo y similares.

- 50 En el esquema de reacción (Ik), un compuesto representado por la fórmula general (Xk) se produce sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (VIIIk) y un compuesto representado por la fórmula general (IXk) a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación es bien conocida. Por ejemplo, una reacción se realiza en un

disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, metil t-butil éter y similares) en presencia de base (hidruro de sodio y similares) a temperaturas de aproximadamente 0 a 100 °C.

5 En el esquema de reacción (Ik), un compuesto representado por la fórmula general (IIIk) se produce sometiendo un grupo carboxi del compuesto representado por la fórmula general (Xk) a una reacción de desprotección. La reacción de desprotección del grupo carboxi es bien conocida, e incluye, por ejemplo:

- 10 (1) hidrólisis alcalina,
 (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,
 (3) reacción de desprotección por hidrogenólisis,
 (4) reacción de desprotección del grupo sililo,
 (5) reacción de desprotección usando metal,
 (6) reacción de desprotección usando un complejo de metal y similares.

Estos métodos se describirán específicamente:

- (1) La reacción de desprotección en condiciones de hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares) usando hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio y similares), hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares) o carbonato (carbonato de sodio o carbonato de potasio y similares), o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a temperaturas de 0 a 40 °C.
- (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol y similares), ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-tosílico y similares), o en ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético y similares) a temperaturas de aproximadamente 0 a 100 °C.
- (3) La reacción de desprotección por hidrogenólisis se realiza, por ejemplo, en un disolvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter y similares), alcoholes (metanol, etanol y similares), bencenos (benceno, tolueno y similares), cetonas (acetona, metiletilcetona y similares), nitrilos (acetonitrilo y similares), amidas (dimetilformamida y similares), agua, acetato de etilo, ácido acético, o una mezcla de dos o más de ellos, y similares) en presencia de un catalizador (paladio carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney y similares), en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o con presión añadida, o en presencia de formiato de amonio a temperaturas de 0 a 200 °C.
- (4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares), usando fluoruro de tetrabutilamonio a temperaturas de 0 a 40 °C.
- (5) La reacción de desprotección usando metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, una solución tampón de pH 4,2 a 7,2, una solución mixta de la solución y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano y similares) en presencia de cinc en polvo con una onda ultrasónica aplicada, si es necesario, a temperaturas de 0 a 40 °C.
- (6) La reacción de desprotección usando un complejo de metal se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol y similares), agua o un disolvente mixto de los mismos en presencia de un reactivo de captura (hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina y similares), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexánico y similares) y/o en presencia de una sal de ácido orgánico (2-etilhexanato de sodio, 2-etilhexanato de potasio y similares) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina y similares) usando un complejo de metal (tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), clorotris(trifenilfosfina)rodio (I) y similares) a temperaturas de 0 a 40 °C.

50 Además de los métodos descritos anteriormente, la reacción de desprotección puede realizarse mediante, por ejemplo, el método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999. El uso de la propiedad de estas reacciones de desprotección puede facilitar la producción de los compuestos objetivo de la presente invención, lo que puede comprender fácilmente un experto en la materia.

55 En el esquema de reacción, los compuestos representados por las fórmulas generales (IIa), (IIIa), (IIb), (IIIb), (IIc), (IIlc), (IIId), (IIId), (IIe), (IIle), (IIIf), (IIIf), (IIlg), (IIlg), (IIlh), (IIlh), (IIli), (Vi), (Vij), (VIIIk), (IXk), (IIs) o (IIIs), que se usan como materia prima de partida, son bien conocidos, o pueden producirse fácilmente usando los métodos descritos en, por ejemplo, un método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999).

Además, el compuesto que tiene un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo puede producirse realizando una reacción de desprotección bien conocida o una reacción de desprotección como se describe en, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999, si es necesario, después de realizar la reacción descrita en el esquema de reacción anterior o después de una etapa de reacción adecuada usando un compuesto protegido por un grupo protector habitualmente utilizado para estos grupos, por ejemplo, un grupo protector como se describe en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), pueden producirse compuestos distintos de los descritos anteriormente usando los Ejemplos descritos en la presente memoria descriptiva o métodos bien conocidos, por ejemplo, el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) en combinación.

En los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen una actividad óptica también pueden producirse usando materiales de partida o reactivos ópticamente activos, o resolviendo ópticamente un intermedio racémico y conduciendo después a un compuesto de la presente invención, o resolviendo ópticamente un compuesto racémico de la presente invención.

El método de resolución óptica es bien conocido, e incluye, por ejemplo, formar una sal, complejo o similar, con otro compuesto ópticamente activo, realizar la recristalización para aislar un compuesto diana, o separar directamente el compuesto diana usando una columna quiral y similares.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, como es evidente para un experto en la materia, las reacciones que implican calentamiento pueden realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede usarse adecuadamente un reactivo con soporte sólido que se soporta en un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol y similares).

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse mediante métodos de purificación habituales, por ejemplo, por destilación a presión normal o reducida, por cromatografía líquida de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina secuestrante o cromatografía en columna, o lavado, recristalización o similares. La purificación puede realizarse después de cada reacción o después de varias reacciones.

[Toxicidad]

El compuesto de la presente invención tiene una toxicidad suficientemente baja, y puede usarse con seguridad como producto farmacéutico.

[Aplicación a productos farmacéuticos]

El problema de la presente invención es crear un compuesto que tenga una actividad antagonista selectiva y fuerte contra un receptor EP₄ y presente una farmacodinámica favorable, y encontrar un compuesto que sea útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por la activación de un receptor EP₄.

La toxicidad derivada de una acción farmacológica innecesaria puede evitarse proporcionando selectividad a otros subtipos, lo que puede comprender fácilmente un experto en la materia.

Puesto que el compuesto de la presente invención presenta una actividad antagonista selectiva y fuerte contra un receptor EP₄, es útil como agente para prevenir y/o tratar la enfermedad provocada por la activación del receptor EP₄, por ejemplo, una enfermedad ósea, un cáncer, una enfermedad granulomatosa sistémica, una enfermedad inmunitaria, una enfermedad alérgica, dermatitis atópica, asma, piorrea alveolar, gingivitis, periodontitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Kawasaki, quemadura, fallo multiorgánico, cefalea crónica, dolor, vasculitis, incompetencia venosa, venas varicosas, aneurisma, aneurisma de la aorta, fístula anal, diabetes insípida, estrés, endometriosis, adenomiosis uterina, conducto arterioso persistente en neonatos, colelitiasis o similares. Se prefiere un compuesto que tenga una acción de activación selectiva adicional del receptor EP₄.

Más específicamente, los ejemplos de las enfermedades óseas incluyen osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis y displasia ósea. Los ejemplos del incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de intestino grueso (por ejemplo, cáncer de colon), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma oral de células escamosas, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer faríngeo, cáncer laríngeo, cáncer de lengua, cáncer de tiroides y tumor del nervio acústico), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos B y linfoma de linfocitos T), melanoma maligno uveal, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer duodenal, cáncer hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma maligno), tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia, (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfática aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfática crónica), síndrome de osteomielo displasia, glioblastoma, mieloma múltiple y similares. Los ejemplos de la enfermedad de inmunización incluyen esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico, SIDA y similares. Los ejemplos de la enfermedad alérgica incluyen conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, dermatitis de contacto, psoriasis y

similares. Los ejemplos de las cefaleas crónicas incluyen migraña, cefalea tensional o una combinación de éstas, o cefalea en racimos y similares.

La estabilidad metabólica del compuesto de la presente invención puede medirse mediante el ensayo de estabilidad metabólica *in vitro* que se menciona a continuación. Para la estabilidad metabólica del compuesto de la presente invención, se prefiere seleccionar un compuesto que presente una cinética adecuada por enfermedad.

En una realización, para mantener y potenciar el efecto del medicamento, se selecciona un compuesto que tenga gran estabilidad. En una realización, para poner fin adecuadamente al efecto del medicamento, se selecciona un compuesto que tenga baja estabilidad.

[Ensayo de estabilidad metabólica *in vitro*]

La estabilidad metabólica *in vitro* en microsomas hepáticos o hepatocitos de una pluralidad de especies animales, incluyendo seres humanos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, perros y monos) puede evaluarse como indicador para seleccionar compuestos que tengan un aclaramiento metabólico adecuado. El compuesto de la presente invención se añade a la solución de reacción de microsomas hepáticos o a la suspensión de hepatocitos para realizar la reacción metabólica a 37 °C. Nótese en el presente documento que a la solución de reacción de microsomas hepáticos se le añade, como coenzima, NADPH (metabolismo por oxidación) o UDPGA (glucuronidación). Hasta 60 minutos después de iniciada la reacción, la solución de reacción se recoge con el tiempo y se añade a una solución de mezcla de acetonitrilo: etanol (7:3) para detener la reacción. Después, se realiza un tratamiento de retirada de proteínas por centrifugación. El sobrenadante de centrifugación obtenido se diluye con agua, y se realiza la cuantificación del compuesto de la presente invención usando CL-EM. El aclaramiento intrínseco metabólico (CL_{int}) se calcula a partir de la concentración del compuesto de la presente invención en cada punto temporal.

Entre los efectos preventivos y/o terapéuticos del compuesto de la presente invención sobre enfermedades provocadas por la activación de un receptor EP₄, el efecto antitumoral puede evaluarse mediante el ensayo farmacológico *in vivo* que se menciona a continuación.

[Ensayo farmacológico *in vivo*: Efecto antitumoral en modelo de aloinjerto de tumor de células cancerosas de ratón]

(1) Efecto antitumoral del uso único del compuesto de la presente invención o efecto del uso de combinación con anticuerpo anti-PD-1 de ratón en modelo de aloinjerto de estirpe celular MC38 de cáncer de intestino grueso de ratón

En un modelo de aloinjerto de la estirpe celular MC38 de cáncer de intestino grueso de ratón (Cancer Res. (1975), 35(9), págs. 2434-9), se evalúa el efecto antitumoral del uso único del compuesto de la presente invención o el efecto del uso de combinación con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Se cultiva MC38 en un medio DMEM que incluye FBS al 10 % en volumen, Penicilina 100 unidades/ml y 100 µg/ml de Estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, el sobrenadante del cultivo se retira y, después, la MC38 se lava con PBS y se recoge. La MC38 recogida se suspende en PBS y se usa como células para trasplante. Con anestesia, las células para trasplante se trasplantan por vía subcutánea en las regiones abdominales laterales derechas de ratones C57BL/6 hembra. A ratones en el grupo de uso único y en el grupo de uso de combinación del compuesto de la presente invención, el compuesto de la presente invención se administra por vía oral repetidamente. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se administra por vía intraperitoneal a ratones en el grupo de uso único y el grupo de uso de combinación del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Nótese en el presente documento que a los ratones del grupo de vehículo y del grupo de anticuerpo anti-PD-1 de ratón, se les administra por vía oral un vehículo repetidamente durante el mismo tiempo que el del compuesto de la presente invención. Además, a ratones del grupo de vehículo y del grupo del compuesto de la presente invención, se les administra por vía intraperitoneal PBS o anticuerpo IgG1 de ratón al mismo tiempo que el anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm³) se calculan mediante la siguiente fórmula matemática 1 a partir del eje menor y el eje mayor del tumor medidos usando un calibre digital. La eficacia del compuesto de la presente invención se estima por los volúmenes tumorales.

$$\text{Volumen tumoral} = [(\text{Eje menor})^2 \times \text{Eje mayor}] / 2$$

(2) Efecto antitumoral del uso único del compuesto de la presente invención y efecto del uso de combinación con anticuerpo anti-PD-1 de ratón en modelo de aloinjerto de células de cáncer de intestino grueso de ratón CT26

En un modelo de aloinjerto de las células de cáncer de intestino grueso de ratón CT26 (Cancer Res. (2013), 73(12), págs. 3591-603), se evalúa el efecto antitumoral del uso único del compuesto de la presente invención y el efecto del uso de combinación del compuesto de la presente invención con el anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Se cultiva CT26 en un medio RPMI que incluye FBS al 10 % en volumen, Glutamax 2 mmol/l, Penicilina 100 unidades/ml y 100 µg/ml de Estreptomycin en una incubadora de CO₂. El día del trasplante, el sobrenadante del cultivo se retira y, después, la CT26 se lava con PBS y se recoge. La CT26 recogida se suspende en PBS y se usa como células para trasplante. Con anestesia, las células para trasplante se trasplantan por vía subcutánea en las regiones abdominales laterales derechas de ratones BALB/c hembra. A ratones en el grupo de uso único y en el grupo de uso de combinación, el compuesto de la presente invención se administra por vía oral repetidamente. El anticuerpo anti-PD-1 de ratón se

administra por vía intraperitoneal a ratones en el grupo de uso único y el grupo de uso de combinación del anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Nótese en el presente documento que a ratones del grupo de vehículo y del grupo de anticuerpo anti-PD-1 de ratón, se les administra por vía oral un vehículo repetidamente durante el mismo tiempo que el del compuesto de la presente invención. Además, a ratones del grupo de vehículo y del grupo del compuesto de la presente invención, se les administra por vía intraperitoneal PBS o anticuerpo IgG1 de ratón al mismo tiempo que el anticuerpo anti-PD-1 de ratón. Los volúmenes tumorales (mm^3) se calculan mediante la siguiente fórmula matemática 2 a partir del eje menor y el eje mayor del tumor medidos usando un calibre digital. La eficacia del compuesto de la presente invención se estima por los volúmenes tumorales.

$$\text{Volumen tumoral} = [(\text{Eje menor})^2 \times \text{Eje mayor}] / 2$$

[Fármaco de combinación]

El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco de combinación en combinación con otros fármacos para conseguir los siguientes fines:

- 1) complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto,
- 2) mejorar la cinética y la absorción del compuesto, y reducir la dosis del compuesto, y/o
- 3) reducir los efectos secundarios del compuesto.

Se puede administrar un fármaco de combinación del compuesto de la presente invención y otros fármacos en forma de un agente de formación de compuesto que incluye estos componentes mezclados en una formulación, o puede administrarse en formulaciones separadas. La administración como formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración en momentos diferentes. En la administración en momentos diferentes, el compuesto de la presente invención puede administrarse antes del otro fármaco. Como alternativa, el otro fármaco puede administrarse antes del compuesto de la presente invención. El método para la administración de estos fármacos puede ser igual entre sí o diferente entre sí.

Las enfermedades sobre las que actúa el efecto preventivo y/o terapéutico del fármaco de combinación mencionado anteriormente no se limitan particularmente y pueden ser aquellas en las que se complemente y/o potencie el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención contra el aneurisma aórtico incluyen un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un agente hipotensor, antibióticos de tetraciclina y similares.

Los ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen pravastatina (sodio), simvastatina, fluvastatina (sodio), cerivastatina (sodio), itavastatina, atorvastatina (hidrato de calcio), lovastatina, pitavastatina (calcio) y similares.

Los ejemplos de los agentes hipotensores incluyen antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, diuréticos, prostaglandinas, antagonistas de aldosterona, agentes simpaticolíticos y similares.

Los ejemplos de los antagonistas de calcio incluyen nifedipino, clorhidrato de benidipino, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nisoldipino, nitrendipino, clorhidrato de bepridilo, besilato de amlodipino, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de efonidipino y similares.

Los ejemplos de los antagonistas de la angiotensina II incluyen losartán (potasio), candesartán (cilexetilo), valsartán, irbesartán, olmesartán (medoxomilo), telmisartán y similares.

Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen alacepril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazepril, captopril, trandolapril, perindopril, erbumina, maleato de enalapril y lisinopril.

Los ejemplos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 incluyen silomilast, roflumilast, alofilina, atizoram, sipamfilina y rolipram.

Los ejemplos de los diuréticos incluyen acetazolamida, aminofilina, isosorbida, diclorofenamida, espironolactona, triclormetiazida, furosemida, manitol, metazolamida, mefrusida y similares.

Los ejemplos de los antagonistas de la aldosterona incluyen drospirenona, mertirapona, canrenoato de potasio, canrenona, eplerenona y similares.

Los ejemplos de los antibióticos de tetraciclina incluyen doxiciclina y similares.

Los ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar los efectos preventivos y/o terapéuticos sobre el

- cáncer de los compuestos de la presente invención incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, preparaciones de origen vegetal, hormonas, compuestos de platino, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de cinasas, anticuerpos anti-CD 20, anticuerpos anti-HER2, anticuerpos anti-EGFR, anticuerpos anti-VEGF, inhibidores del proteosoma, Inhibidores de HDAC, inhibidores de puntos de control inmunitarios e inmunomoduladores.
- 5 Los ejemplos del agente alquilante incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, temozolomida, clorhidrato de nimustina, ranimustina, bendamustina, tiotepa y carbocona.
- 10 Los ejemplos de los antimetabolitos incluyen metotrexato, pemetrexed, fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, tegafur gimestat otastat potasio, doxifluridina, capecitabina, citarabina, clorhidrato de gemcitabina, fludarabina, nelarabina, carmofur y clorhidrato de procarbazona, y similares.
- 15 Los ejemplos de los antibióticos antineoplásicos incluyen mitomicina C, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarubicina, epirubicina, cromomicina A3, bleomicina, sulfato de peplomycin, telarubicina y similares.
- 20 Los ejemplos de las preparaciones de origen vegetal incluyen clorhidrato de irinotecán, etopósido, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina, sulfato de vindesina, tartrato de vinorelbina, hidrato de docetaxel, mesilato de eribulina, paclitaxel y similares.
- 25 Los ejemplos de hormonas incluyen estramustina fosfato sódico, flutamida, bicalutamida, acetato de goserelina, acetato de leuprorelina, citrato de tamoxifeno, citrato de tremifeno, anastrozol, letrozol, exemestano, mepitiostano, acetato de medroxiprogesterona, epitioestanol, fosfestrol, hidrato de clorhidrato de fadrozol, abiraterona, fulvestrant, aminoglutetimida y similares.
- Los ejemplos de los compuestos de platino incluyen carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino y similares.
- 30 Los ejemplos de los inhibidores de la topoisomerasa incluyen topotecán, sobuzoxano y similares.
- Los ejemplos del inhibidor de cinasas incluyen inhibidores de EGFR, tales como erlotinib, gefitinib y afatinib, inhibidores de HER2 tales como lapatinib, inhibidores de BCR-ABL tales como imatinib, inhibidores de ALK tales como crizotinib, inhibidores multikinasa tales como regorafenib y dasatinib, y similares.
- 35 Los ejemplos de los anticuerpos anti-CD 20 incluyen rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetano, ocrelizumab y similares.
- Los ejemplos del anticuerpo anti-HER2 incluyen trastuzumab, trastuzumab emtansina, pertuzumab y similares.
- 40 Los ejemplos del anticuerpo anti-EGFR incluyen cetuximab, panitumumab y similares.
- Los ejemplos del anticuerpo anti-VEGF incluyen bevacizumab y similares.
- 45 Los ejemplos del inhibidor del proteosoma incluyen bortezomib y similares.
- Los ejemplos del inhibidor de HDAC incluyen vorinostat.
- 50 Los ejemplos del inhibidor del punto de control inmunitario incluyen anticuerpos anti-CTLA-4 tales como ipilimumab, Tremelimumab, anticuerpo anti-PD-1 (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (neutralizante) humano anti-PD-1 humano tal como nivolumab, REGN-2810, anticuerpos monoclonales (neutralizantes) humanizados anti PD-1 tales como Pembrolizumab, PDR-001, BGB-A317 y AMP-514 (MEDI0680)), anticuerpos anti-PD-L1 tales como Atezolizumab (RG7446, MPDL3280A), Avelumab (PF-06834635, MSB0010718C), Durvalumab (MEDI4736), BMS-936559), anticuerpo anti-PD-L2, proteína de fusión PD-L1, proteína de fusión PD-L2 tal como AMP-224, anticuerpos anti-Tim-3 tales como MBG453, anticuerpos anti-LAG-3 tales como BMS-986016 y LAG525, anticuerpos anti-KIR tales como Lirilumab, inhibidores de IDO1 tales como Epacadpstat y BMS-986205, y similares.
- 55 Los ejemplos de los inmunomoduladores incluyen talidomida, lenalidomida, pomalidomida y similares.
- 60 Los ejemplos de los otros fármacos que complementan y/o potencian el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención sobre el dolor incluyen el inhibidor de los canales de calcio de tipo N, el inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS) y el estimulante del receptor de cannabinoide-2 y similares.
- Los ejemplos del inhibidor de los canales de calcio de tipo N incluyen cilnidipino y similares.
- 65 Los ejemplos de los inhibidores de la óxido nítrico sintasa (NOS) incluyen D-arginina, N^G-monometil-L-arginina y similares.

La relación en masa del compuesto de la presente invención con respecto a otros fármacos no se limita particularmente.

5 Pueden administrarse otros dos o más fármacos en combinación.

Además, los otros fármacos para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o terapéutico del compuesto de la presente invención incluyen no sólo fármacos que se han descubierto hasta la fecha, sino también fármacos que se encontrarán en el futuro basándose en el mecanismo mencionado anteriormente.

10 [Formulación]

Cuando se usa el compuesto de la presente invención, como agente único o fármaco de combinación utilizado junto con otros fármacos, para prevenir y/o tratar las enfermedades anteriores, las preparaciones por lo general se forman usando la sustancia como principio activo y diversos aditivos o portadores farmacéuticamente aceptables, tales como disolventes, y se administran como una preparación oral o parenteral por vía sistémica o por vía local. Los portadores farmacéuticamente aceptables del presente documento significan materiales que se usan generalmente para la preparación de fármacos, excepto los principios activos. Los portadores farmacéuticamente aceptables son preferentemente portadores inocuos que no muestran ningún efecto farmacológico a la dosis de la preparación y que no inhiben el efecto de tratamiento de los principios activos. Además, los portadores farmacéuticamente aceptables también pueden usarse para potenciar la eficacia de los principios activos y las preparaciones, facilitar la producción de los fármacos, estabilizar la calidad o mejorar la usabilidad. Específicamente, los materiales descritos en "Japanese Pharmaceutical Excipients directory" (Yakuji Nippo, Limited, 2000) (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan)", etc. pueden seleccionarse adecuadamente de acuerdo con las intenciones.

25 Los ejemplos de las formas farmacéuticas para la administración incluyen preparaciones orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones orales, jarabes y agentes gelatinosos orales), preparaciones oromucosas (por ejemplo, comprimidos para la aplicación oromucosa, pulverizaciones para la aplicación oromucosa, preparaciones semisólida para la aplicación oromucosa y gargarismos), preparaciones para inyección (por ejemplo, inyecciones), preparaciones para diálisis (por ejemplo, agentes de diálisis), preparaciones para inhalación (por ejemplo, e inhalaciones), preparaciones para la aplicación oftálmica (por ejemplo, colirio y pomadas oftálmicas), preparaciones para la aplicación otorrinológica (por ejemplo, gotas óticas), preparaciones para la aplicación nasal (por ejemplo, gotas nasales), preparaciones para el recto (por ejemplo, supositorios, preparaciones semisólidas para la aplicación rectal, enemas), preparaciones para la aplicación vaginal (por ejemplo, comprimidos para su uso vaginal y supositorios para su uso vaginal), preparaciones para la aplicación cutánea (por ejemplo, preparaciones sólidas para su uso externo, líquidos y soluciones para su uso externo, pulverizaciones, pomada, cremas, geles y parches) y similares.

40 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos y todas las abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva tienen el significado que normalmente entiende un experto en la materia de la presente invención.

[Ejemplos]

45 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe en detalle con referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no se limita a ello.

Los disolventes entre paréntesis que se muestran en la separación cromatográfica y la CCF indican cada uno el disolvente eluido o el disolvente de revelado utilizado, y la relación se expresa en relación en volumen.

50 La descripción de un disolvente entre paréntesis en los datos de RMN muestra un disolvente utilizado para la medición.

Los nombres compuestos utilizados en la presente memoria descriptiva se basan en el programa informático ACD/Name (marca registrada), Chemdraw Ultra (versión 12.0, fabricado por Cambridge Soft) o Lexichem Toolkit (versión 1.4.2, fabricado por OpenEye Scientific Software), que generalmente generan nombres químicos de acuerdo con las normas de la IUPAC, o basándose en la nomenclatura de la IUPAC.

La CL-EM/ELSD se realizó en las siguientes condiciones.

60 [columna: YMC-Triart C₁₈ (diámetro de partícula: 5x10⁻⁶ m; longitud de la columna: 50x4,6 mm de D.I.); caudal: 3,0 ml/min; temperatura de la columna: 30 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05 %; fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético al 0,05 % - acetonitrilo; gradiente (se describe la relación de fase móvil (A): fase móvil (B)): [0 min] 90:10; [1,0 min] 90:10; [1,5 min] 70:30; [4,5 min] 30:70; [5,0 min] 10:90; [6,0 min] 10:90; [6,2 min] 90:10; [7,0 min] 90:10; detector: UV (PDA), ELSD, EM]

El tiempo de retención por HPLC muestra el tiempo de retención en las condiciones descritas en el CL-EM/ELSD.

65 Se mostrarán símbolos de abreviatura en la memoria descriptiva de la siguiente manera.

THF: tetrahidrofurano
 DMF: N,N-dimetilformamida
 CFS: Cromatografía de fluidos supercríticos

5

Ejemplo de referencia 1: N,3-dimetil-1H-indol-6-carboxamida

En una corriente de nitrógeno, una solución de ácido 3-metilindol-6-carboxílico (N.º de CAS, 201286-69-3, 50,0 g), clorhidrato de metilamina (154 g), trietilamina (476 ml), 1-etil-3-[3-(dimetilamino) propil]carbodiimida (54,6 g) y 1-hidroxibenzotriazol (43,6 g) en acetonitrilo (1300 ml) se agitó durante una noche a 40 °C. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y después se añadió salmuera saturada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 mol/l), agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una solución de acetato de etilo/hexano y, después, se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (46,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,71, 2,26, 2,79, 5,27, 7,36, 7,45-7,57, 7,91, 8,29, 12,97.

Ejemplo de referencia 2:

2-[3-Metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoato de metilo

En una corriente de nitrógeno, a una solución del compuesto (41,8 g) producido en el Ejemplo de referencia 1 en THF anhidro (1000 ml), se le añadió hidruro de sodio (10,7 g, 60 %) de forma dividida durante 10 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Con enfriamiento con hielo, se añadió solución de 2-bromopropionato de metilo (40,8 g) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) gota a gota durante 10 minutos y, después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Con enfriamiento con hielo, se añadió agua gota a gota y, después, salmuera saturada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se lavó con *terc*-butilmetil éter y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (50,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,79, 2,33, 3,04, 3,70, 5,21, 6,20, 7,15, 7,38, 7,54, 7,87.

Ejemplo de referencia 3: ácido 2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoico

A una solución del compuesto (50,5 g) producido en el Ejemplo de referencia 2 en metanol (250 ml) y THF (250 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (6 mol/l, 46 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y, después, se añadieron agua y ácido clorhídrico 6 mol/l al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (47,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,88, 2,29, 2,98, 5,30, 6,33, 7,11-7,22, 7,41, 8,08.

Ejemplo de referencia 4: 4-[4-(Hidroximetil)-2-nitrofenil]butanoato de etilo

A una solución de 4-(4-formil-2-nitrofenil)butanoato de etilo (Ejemplo de referencia 7 del documento WO 2016/111347, 18,3 g) en etanol (180 ml), se le añadió borohidruro de sodio (1,31 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,6 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,93-2,06, 2,38, 2,92, 4,14, 4,76, 7,36, 7,53, 7,92.

Ejemplo de referencia 5: 4-[2-Amino-4-(hidroximetil)fenil]butanoato de etilo

A una solución del compuesto (18,6 g) producido en el Ejemplo de referencia 4 en etanol (180 ml), se le añadió carbono de paladio (al 10 % húmedo, 1,8 g). La mezcla resultante se agitó durante la noche en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (16,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,83-1,96, 2,40, 2,46-2,57, 3,93, 4,16, 4,60, 6,66-6,75, 7,02.

Ejemplo de referencia 6: 4-[4-(Hidroximetil)-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}fenil]butanoato de etilo

A una solución del compuesto (15,1 g) producido en el Ejemplo de referencia 5 y del compuesto (16,5 g) producido en el Ejemplo de referencia 3 en DMF (150 ml) y agua (15 ml), se le añadió n-hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,

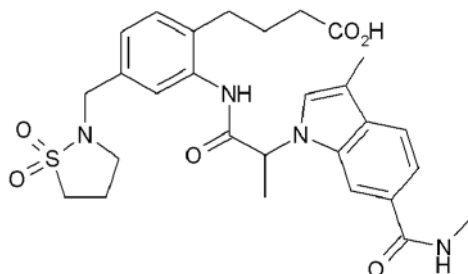
5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (17,6 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida para purificar el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de NH, acetato de etilo → acetato de etilo : metanol = 10:1) para obtener el

compuesto del título (16,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,42-1,54, 1,90, 1,96, 2,08-2,26, 2,36, 3,01, 4,17, 4,61, 5,44, 6,35, 7,00-7,10, 7,33, 7,45, 7,59, 7,91, 7,99.

Ejemplo de referencia 7: 4-(4-[(Metanosulfonyl)oxi]metil)-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}fenil)butanoato de etilo

A una solución del compuesto (600 mg) producido en el Ejemplo de referencia 6 y trietilamina (349 μl) en THF anhidro (5 ml), se le añadió gota a gota cloruro de metano sulfonilo (145 μl) en baño de hielo, y se agitó tal cual durante tres horas. Se añadió agua a una mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante tal cual se usó para la siguiente reacción.

Ejemplo 1: ácido 4-[4-[(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino}fenil]butanoico



A una solución del compuesto (58 mg) producido en el Ejemplo de referencia 7 en DMF (1 ml), se le añadieron carbonato de cesio (51 mg) y 1,3-propanesultam (20 mg), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante Biotage SNAP KP-NH (hexano : acetato de etilo). El producto purificado resultante se disolvió en dimetoxietano (1 ml) y metanol (1 ml), después se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l, 130 μl), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se lavó con agua en suspensión, y se lavó con acetonitrilo en suspensión para obtener el compuesto (46 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,90;

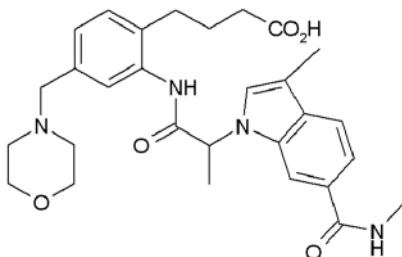
EM (IEN, Pos.): 555,23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,65-1,83, 2,24-2,61, 3,08, 3,13-3,25, 4,10-4,23, 5,78, 6,45, 7,03-7,13, 7,26, 7,51, 7,63, 8,19, 8,89, 9,41.

Ejemplos 1-1 a 1-22

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 usando los correspondientes compuestos de amina o compuestos de alcohol en lugar de 1,3-propanesultam para obtener compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 1-1: ácido 4-[2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(4-morfolinilmetil)fenil]butanoico

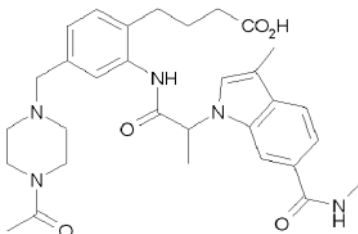


Tiempo de retención de HPLC (min): 2,30;

EM (IEN, Pos.): 521,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-2: ácido 4-(4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil)butanoico

5



Tiempo de retención de HPLC (min): 2,25;

EM (IEN, Pos.): 562,42 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 1-3: ácido 4-{4-[(3,3-difluoro-1-pirrolidinil)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,42;

EM (IEN, Pos.): 541,28 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 1-4: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-piridiniloxi)metil]fenil}butanoico

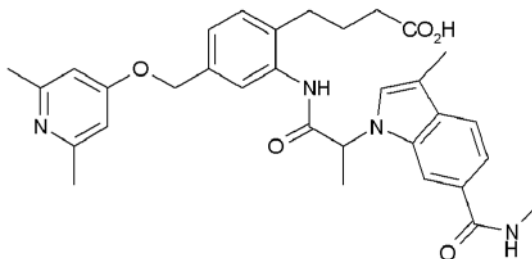
Tiempo de retención de HPLC (min): 2,37;

EM (IEN, Pos.): 529,27 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 1-5: ácido 4-[4-[(2,6-dimetil-4-piridinil)oxi]metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil]butanoico

25



Tiempo de retención de HPLC (min): 2,57;

EM (IEN, Pos.): 557,29 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,66-1,85, 2,31, 2,34-2,63, 3,10, 5,00-5,15, 5,81, 6,46, 6,64, 7,04-7,17, 7,22, 7,53, 7,62, 8,37, 8,89, 9,49.

30

Ejemplo 1-6: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(3-piridiniloxi)metil]fenil}butanoico

35

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,45;

EM (IEN, Pos.): 529,34 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-7: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(2-metil-3-piridinil)oxi]metil]fenil]butanoico

40

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,45;

EM (IEN, Pos.): 543,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-8: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(6-metil-3-piridinil)oxi]metil]fenil]butanoico

45

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,47;

EM (IEN, Pos.): 543,28 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 1-9: ácido 4-[4-[(2,6-dimetil-3-piridinil)oxi]metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,54;
EM (IEN, Pos.): 557,29 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-10: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(5-pirimidiniloxi)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,90;
EM (IEN, Pos.): 530,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-11: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(2-piridiniloxi)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,74;
EM (IEN, Pos.): 529,27 (M+H)⁺.

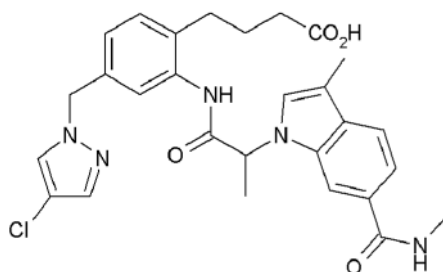
Ejemplo 1-12: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(2-metil-4-piridinil)oxi]metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,50;
EM (IEN, Pos.): 543,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-13: ácido 4-[4-[(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,65;
EM (IEN, Pos.): 544,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-14: ácido 4-[4-[(4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 3,47;
EM (IEN, Pos.): 536,28 (M+H)⁺;
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,65-1,81, 2,29-2,60, 3,09, 5,15-5,29, 5,80, 6,45, 6,86, 7,06, 7,22, 7,37, 7,45, 7,54, 7,63, 8,29, 8,89, 9,46.

Ejemplo 1-15: ácido 4-[4-[(4-acetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,88;
EM (IEN, Pos.): 544,67 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-16: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-propil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,69;
EM (IEN, Pos.): 544,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-17: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,74;
EM (IEN, Pos.): 570,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-18: ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

5 Tiempo de retención de HPLC (min): 2,40;
EM (IEN, Pos.): 531,34 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-19: ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-4-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

10 Tiempo de retención de HPLC (min): 2,34;
EM (IEN, Pos.): 531,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-20: ácido 4-{4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

15 Tiempo de retención de HPLC (min): 2,34;
EM (IEN, Pos.): 516,27 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-21: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(1-propil-1H-pirazol-4-il)oxil]metil]fenil}butanoico

20 Tiempo de retención de HPLC (min): 3,44;
EM (IEN, Pos.): 560,30 (M+H)⁺.

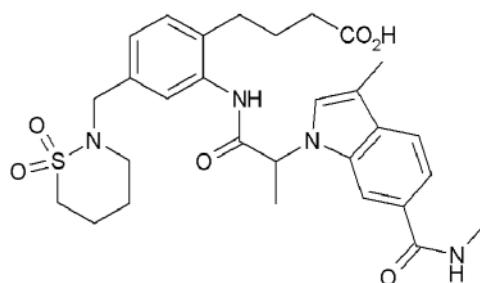
Ejemplo 1-22: ácido 4-{4-[(4-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

25 Tiempo de retención de HPLC (min): 3,40;
EM (IEN, Pos.): 530,28 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 8: 4-[4-(Clorometil)-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido)fenil]butanoato de etilo

35 A una suspensión en THF (10 ml) del compuesto (1 g) producido en el Ejemplo de referencia 6, se le añadieron trietilamina (0,58 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,24 ml) con enfriamiento con hielo, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción, se le añadió cloruro de litio (177 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Además, se añadieron trietilamina (0,3 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,12 ml), y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de
40 reacción se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fr 0,77 (acetato de etilo);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,44-1,62, 1,92, 2,11-2,25, 2,37, 3,02, 4,18, 4,52, 5,48, 6,27, 6,99-7,11, 7,32- 7,37, 7,45, 7,59, 7,94-8,02, 8,15.

Ejemplo 2: ácido 4-{4-[(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico



50 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 usando el compuesto (52 mg) producido en el Ejemplo de referencia 8 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 7, y usando 4-butano sultam (21 mg) en lugar de 1,3-propanesultam para obtener el compuesto (36,6 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

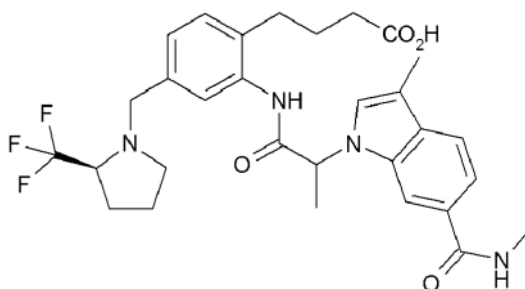
55 Tiempo de retención de HPLC (min): 3,12;
EM (IEN, Pos.): 569,30 (M+H)⁺;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,59-1,67, 1,69-1,84, 2,14-2,28, 2,29-2,61, 3,03-3,14, 3,21-3,31, 4,24-4,32, 5,79, 6,45, 7,05-7,13, 7,22, 7,52, 7,62, 8,18, 8,90, 9,40.

Ejemplos 2-1 a 2-27 (4)

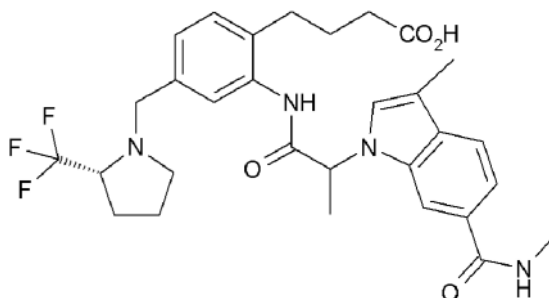
Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 8 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 7, usando los compuestos cíclicos correspondientes en lugar de 1,3- propanesultam, y usando hidruro de sodio en lugar de carbonato de cesio para obtener los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 2-1: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]metil]fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 2,94;
EM (IEN, Pos.): 573,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2-2: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]metil]fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 2,97;
EM (IEN, Pos.): 573,18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

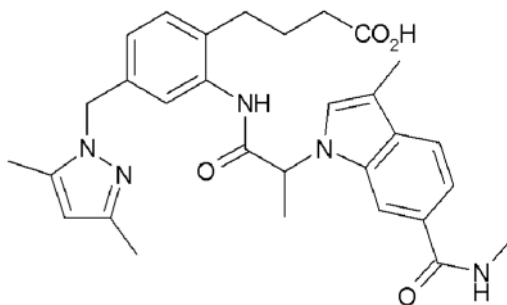
Ejemplo 2-3: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-piridaziniloxi)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,52;
EM (IEN, Pos.): 530,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2-4: ácido 4-[4-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,05;
EM (IEN, Pos.): 530,28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2-5: ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 2,84;

EM (IEN, Pos.): 530,21 (M+H)⁺;

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,66-1,83, 2,18, 2,24, 2,30-2,58, 3,09, 5,18, 5,72-5,87, 6,46, 6,60, 7,00, 7,21, 7,52, 7,63, 8,17, 8,88, 9,38.

Ejemplo 2-6:

10 El compuesto (23 mg) producido en el Ejemplo 2-5 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas (Ejemplo 2-6 (1): 11,6 mg y Ejemplo 2-6 (2): 10,8 mg).

15 Ejemplo 2-6(1): ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,18 (CHIRALPAK IA 5 μm, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

20 Ejemplo 2-6(2): ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,17 (CHIRALPAK IA 5 μm, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

25 Ejemplo 2-7: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(2-oxo-1-pirrolidinil)metil]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,74;

30 EM (IEN, Pos.): 519,21 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-8: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(6-metil-2-oxo-1(2H)-piridinil)metil]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,85;

35 EM (IEN, Pos.): 543,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-9: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(6-metil-2-piridinil)oxil]metil}fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,92;

40 EM (IEN, Pos.): 543,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-10: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,00;

45 EM (IEN, Pos.): 516,33 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-11: ácido 4-{4-[(3-etil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,25;

50 EM (IEN, Pos.): 530,28 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 2-12: ácido 4-{4-[(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,32;
EM (IEN, Pos.): 542,28 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-13: ácido 4-{4-[(3-isopropil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,47;
EM (IEN, Pos.): 544,28 (M+H)⁺.

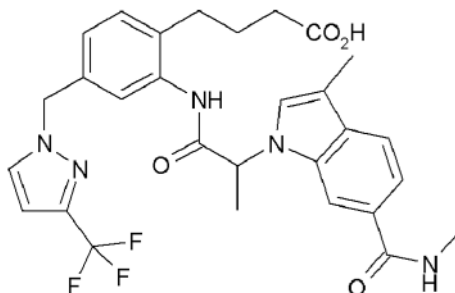
Ejemplo 2-14: ácido 4-{4-[(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,62;
EM (IEN, Pos.): 550,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-15: ácido 4-{4-[(3-cloro-5-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,59;
EM (IEN, Pos.): 550,23 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-16: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 3,80;
EM (IEN, Pos.): 570,18 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-17:

El compuesto producido por el Ejemplo 2-16 se sometió a resolución óptica por CFS (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20) para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 2-17 (1): ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,57 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

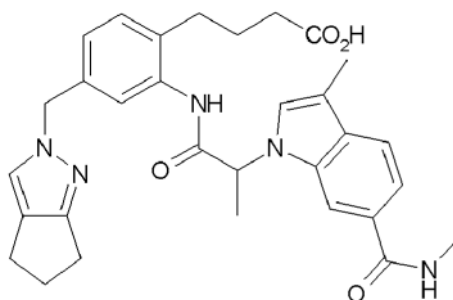
Ejemplo 2-17 (2): ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,97 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

CCF: fR 0,52 (cloroformo:metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,50-1,66, 1,85, 2,07, 2,33, 2,34-2,44, 2,94, 5,31, 5,54, 6,57, 7,03, 7,18, 7,43, 7,49, 7,51-7,60, 7,74, 8,10.

Ejemplo 2-18: ácido 4-[4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-ilmetil)-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 3,30;

EM (IEN, Pos.): 542,22 (M+H)⁺;

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,66-1,81, 2,28-2,57, 2,61, 2,71, 3,09, 5,12-5,26, 5,79, 6,46, 6,88, 6,99-7,09, 7,22, 7,52, 7,64, 8,24, 8,90, 9,39.

Ejemplo 2-19: ácido 4-[4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-ilmetil)-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,02;

EM (IEN, Pos.): 542,22 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-20: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,72;

EM (IEN, Pos.): 503,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-21: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,04;

EM (IEN, Pos.): 503,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-22: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,55;

EM (IEN, Pos.): 503,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-23: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-ilmetil)fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,35;

EM (IEN, Pos.): 503,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-24: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]butanoico

Tiempo de retención de HPLC (min): 2,49;

EM (IEN, Pos.): 517,27 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-25: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)metil]fenil]butanoico

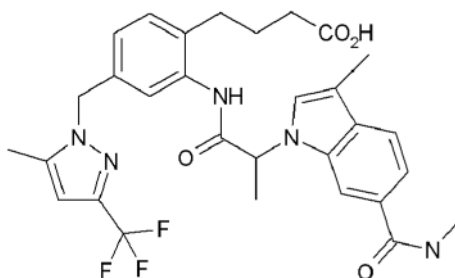
Tiempo de retención de HPLC (min): 2,32;

EM (IEN, Pos.): 517,27 (M+H)⁺.

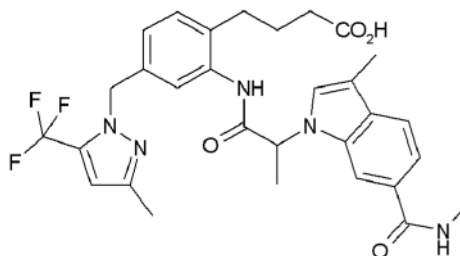
Ejemplo 2-26:

El compuesto del Ejemplo 2-26(1) y el compuesto del Ejemplo 2-26(2) se obtuvieron en forma de una mezcla.

Ejemplo 2-26(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico



Ejemplo 2-26(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico



Tiempo de retención de HPLC (min): 3,90;
EM (IEN, Pos.): 584,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 2-27:

La mezcla producida en el Ejemplo 2-26 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 2-27 (1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 1,82 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 2-27(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,25 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 70:30);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,65-1,81, 2,25, 2,30-2,61, 3,09, 5,30, 5,79, 6,29, 6,46, 6,66, 7,03, 7,21, 7,54, 7,63, 8,22, 8,90, 9,45.

Ejemplo 2-27 (3): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (tercer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,87 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 2-27(4): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico (cuarto peak)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,77 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 70:30);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,65-1,81, 2,25, 2,30-2,61, 3,09, 5,30, 5,79, 6,29, 6,46, 6,66, 7,03, 7,21, 7,54, 7,63, 8,22, 8,90, 9,45.

Ejemplo de referencia 9: 3-metil-1H-indol-6-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 3-metil-1H-indol-6-carboxílico (N.º de CAS, 201286-69-3, 3 g) en tolueno (30 ml), se le añadió N,N-dimetilformamida di-*terc*-butil acetal (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante tres horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción con solución mixta de hexano - acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de sodio anhidro y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,3 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,48 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,62, 2,34, 7,09-7,13, 7,56, 8,05, 8,16.

Ejemplo de referencia 10: 1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-3-metil-1H-indol-6-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del compuesto (1,1 g) producido en el Ejemplo de referencia 9 en DMF (10 ml), se le añadió hidruro de sodio (213 mg). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió propionato de 2-bromometilo (0,8 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con una solución mixta de hexano-acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,32 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,54 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,62, 1,79, 2,31-2,36, 3,72, 5,20, 7,18, 7,54, 7,75, 7,98.

Ejemplo de referencia 11: ácido 2-[6-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoico

A una solución del compuesto (1,9 g) producido en el Ejemplo de referencia 10 en metanol (5 ml) y 1,2-dimetoxietano (5 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l, 5,9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla resultante, se le añadió ácido clorhídrico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,8 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,26 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,62, 1,85, 2,32-2,35, 5,24, 7,17, 7,54, 7,76, 7,99.

Ejemplo de referencia 12: 4-1 4-[(4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-nitrofenil]butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 7 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 4. A una solución del compuesto resultante (54,4 g) en DMF (250 ml), se le añadieron carbonato de cesio (76,7 g) y 4-metilpirazol (14,2 g). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4:1 a 3:1) para obtener el compuesto del título (44,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,88-2,02, 2,08, 2,37, 2,89, 4,13, 5,26, 7,19, 7,30-7,38, 7,71.

Ejemplo de referencia 13: 4-{2-Amino-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 usando el compuesto (44,9 g) producido en el Ejemplo de referencia 12 para obtener el compuesto del título (39,1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,79-1,92, 2,05, 2,38, 2,49, 3,87, 4,15, 5,12, 6,50, 6,56, 6,97, 7,13, 7,32.

Ejemplo de referencia 14: 1-(1-{2-(4-etoxi-4-oxobutil)-5-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]anilino}-1-oxopropan-2-il)-3-metil-1H-indol-6-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del compuesto (1,5 g) producido en el Ejemplo de referencia 13 y del compuesto (1,7 g) producido en el Ejemplo de referencia 11 en acetonitrilo (10 ml), se le añadieron trietilamina (1,4 ml), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,0 g) y 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC) (1,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,4 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,68 (hexano : acetato de etilo = 1:2);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,45-1,58, 1,60, 1,90, 2,03, 2,13-2,28, 2,35-2,39, 4,17, 5,16, 5,51, 6,85, 7,01, 7,14, 7,30, 7,34-7,38, 7,57, 7,78, 8,01-8,11, 8,13.

Ejemplo de referencia 15: ácido 1-(1-{2-(4-etoxi-4-oxobutil)-5-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]anilina}-1-oxopropan-2-il)-3-metil-1H-indolo-6-carboxílico

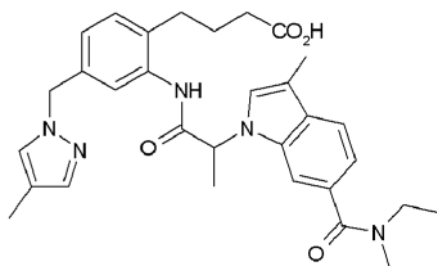
A una solución del compuesto (2,3 g) producido en el Ejemplo de referencia 14 en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le vertió 5 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se lavó con solución mixta de *tert*-butilmetiléter - hexano, y se secó para obtener el compuesto del título (1,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,27 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28, 1,52-1,68, 1,91, 2,03, 2,20-2,44, 4,23, 5,17, 5,61, 6,86, 7,03, 7,15, 7,33, 7,45-7,49, 7,62, 7,87, 8,11, 8,30, 8,50.

Ejemplo de referencia 16: 4-{2-(2-{6-[Etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanamido)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoato de etilo

A una solución del compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo de referencia 15 y N-etilmetilamina (32 μl) en THF (2 ml) y acetonitrilo (1 ml), se le añadieron trietilamina (21 μl), 1-hidroxibenzotriazol (25 mg) y 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC) (31 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (66 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,95-1,31, 1,50, 1,89, 2,00-2,05, 2,13-2,28, 2,36, 2,86-3,14, 3,17-3,66, 4,06-4,23, 5,15, 5,37, 6,85, 7,02, 7,12-7,19, 7,29, 7,51, 7,57, 7,94, 8,02.

Ejemplo 3: ácido 4-{2-[(2-{6-[etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

A una solución del compuesto (66 mg) producido en el Ejemplo de referencia 16 en metanol (0,5 ml) y 1,2-dimetoxietano (0,5 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l, 0,2 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió resina de intercambio catiónico AG-50W (nombre comercial) y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un compuesto (41 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,33 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28, 1,59, 1,69, 2,06, 2,12-2,54, 3,09, 3,40-3,71, 5,23, 5,60, 6,86, 7,02, 7,10, 7,20, 7,34, 7,41, 7,51, 8,22, 8,28, 9,29.

Ejemplo 3-1

El compuesto (30 mg) producido en el Ejemplo 3 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas (Ejemplo 3-1 (1): 11,1 mg, Ejemplo 3-2 (2): 10,6 mg).

Ejemplo 3-1 (1): ácido 4-{2-[(2-{6-[etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 1,90 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

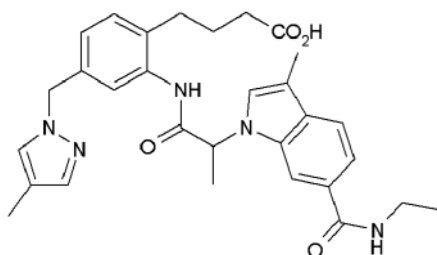
Ejemplo 3-1(2): ácido 4-{2-[(2-{6-[etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,44 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

5 Ejemplos 3-2 a 3-19

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 15, y los compuestos de amina correspondientes en lugar de N-etilmetilamina para obtener los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas. Además, el compuesto resultante se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 3-2: ácido 4-{2-[(2-{6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



CCF: fR 0,45 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (d_6 -DMSO): δ 1,13, 1,54, 1,73, 1,95, 2,03, 2,26, 2,34-2,55, 3,21-3,42, 5,13, 5,50, 6,96, 7,12, 7,18, 7,22, 7,42-7,51, 7,51-7,58, 8,18, 8,42, 9,75, 12,02.

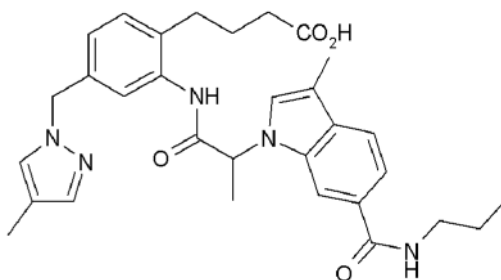
Ejemplo 3-3 (1): ácido 4-{2-[(2-{6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,19 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-3 (2): ácido 4-{2-[(2-{6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,93 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-4: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



CCF: fR 0,45 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,86, 1,55, 1,74, 1,94, 2,06, 2,26, 2,33-2,43, 3,15-3,50, 5,13, 5,49, 6,94, 7,12, 7,19, 7,26, 7,43-7,51, 7,51-7,59, 8,11, 8,41, 9,7, 12,03.

Ejemplo 3-5(1): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

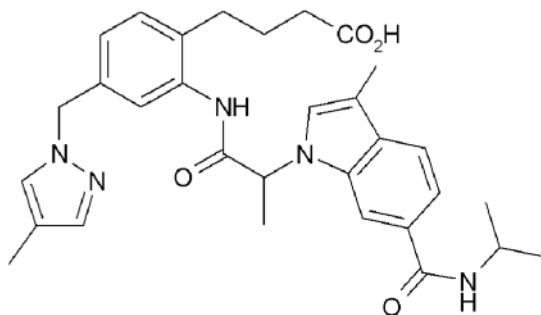
Tiempo de retención de CFS (min): 5,44 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-5(2): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,08 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

5

Ejemplo 3-6: ácido 4-{2-[(2-{6-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



10

CCF: fR 0,46 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,16, 1,55, 1,74, 1,95, 2,05, 2,25, 2,32-2,44, 4,14, 5,13, 5,49, 6,94, 7,10, 7,19, 7,23, 7,42-7,60, 8,05, 8,11, 9,69, 12,04.

Ejemplo 3-7(1): ácido 4-{2-[(2-{6-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 1,88 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

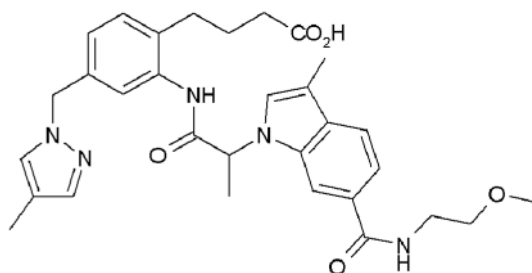
20

Ejemplo 3-7(2): ácido 4-{2-[(2-{6-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,25 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

25

Ejemplo 3-8: ácido 4-{2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



30

CCF: fR 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,54, 1,71, 1,94, 2,05, 2,28, 2,39, 3,26, 3,47, 5,13, 5,51, 6,92, 7,12, 7,19, 7,28, 7,43-7,60, 8,14, 8,44, 9,80, 12,06.

35

Ejemplo 3-9(1): ácido 4-{2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,57 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

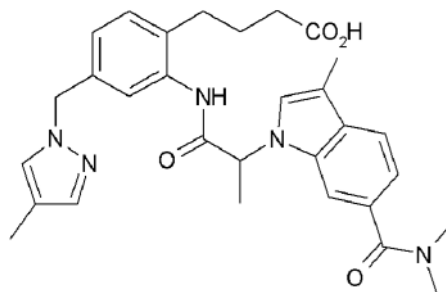
40

Ejemplo 3-9(2): ácido 4-{2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,99 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

45

Ejemplo 3-10: ácido 4-{2-[(2-[6-(dimetilcarbamoyl)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



CCF: fR 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,55-1,67, 1,69, 2,06, 2,13-2,37, 2,38-2,55, 3,19, 5,20, 5,67, 6,82, 7,03, 7,11, 7,20, 7,32, 7,42, 7,50, 8,21, 9,29.

Ejemplo 3-11(1): ácido 4-{2-[(2-[6-(dimetilcarbamoyl)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,77 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-11(2): ácido 4-{2-[(2-[6-(dimetilcarbamoyl)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,57 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-12: ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,53, 1,72, 1,83, 1,95, 2,01, 2,27, 2,34-2,61, 3,36-3,54, 5,10, 5,49, 6,92, 7,11, 7,18, 7,22, 7,27, 7,44, 7,51, 7,78, 9,92, 12,06.

Ejemplo 3-13(1): ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,96 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-13(2): ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,58 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-14: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(1-piperidinilcarbonyl)-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,42 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30-1,61, 1,72, 1,95, 2,01, 2,27, 2,37-2,48, 3,16-3,45, 5,10, 5,54, 6,92, 7,03, 7,11, 7,18, 7,35, 7,44, 7,51, 7,63, 10,20.

Ejemplo 3-15(1): ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(1-piperidinilcarbonyl)-1H-indol-1-il]propanoyl)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,50 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-15(2): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(1-piperidinilcarbonil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,41 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-16: ácido 4-{2-[(2-{6-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,45 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,54-0,70, 1,52, 1,68, 1,96, 2,02, 2,26, 2,33-2,52, 2,81-2,90, 5,13, 5,50-5,74, 6,91, 7,11, 7,19, 7,35-7,43, 7,44-7,56, 8,23, 8,60, 10,20, 12,02.

Ejemplo 3-17(1): ácido 4-{2-[(2-{6-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,03 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-17(2): ácido 4-{2-[(2-{6-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

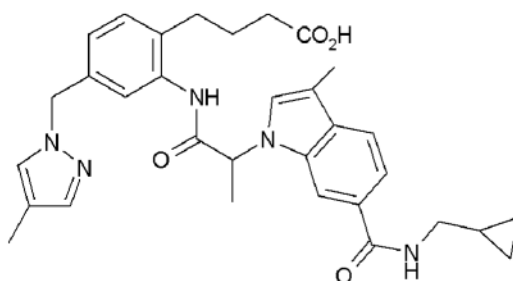
Tiempo de retención de CFS (min): 5,92 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-18: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(4-morfolinilcarbonil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,43 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,43-1,62, 1,72, 1,95, 2,04, 2,27, 2,32-2,53, 3,37-3,70, 5,12,5,41, 6,97, 7,08, 7,12, 7,19, 7,45, 7,54, 7,65, 9,65, 12,06.

Ejemplo 3-19: ácido 4-{2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



CCF: fR 0,43 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,17-0,28, 0,35-0,48, 0,94-1,16, 1,56, 1,73, 1,95, 2,06, 2,27, 2,31-2,50, 3,17, 5,13, 5,46, 6,96, 7,13, 7,19, 7,22, 7,44-7,62, 8,10, 8,42, 9,67, 12,03.

Ejemplo 3-20(1): ácido 4-{2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,78 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 3-20(2): ácido 4-{2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,37 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 17:Ejemplo de referencia 17(1): 4-(4-[(3-Ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}fenil)butanoato de etiloEjemplo de referencia 17(2): 4-(4-[(5-Ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}fenil)butanoato de etilo

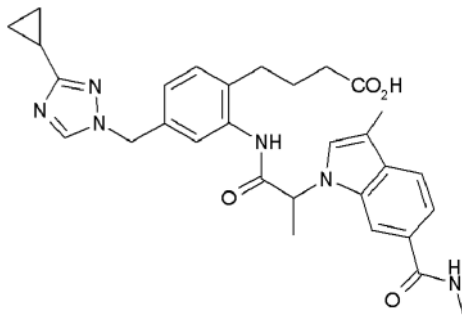
A una suspensión en DMF (1 ml) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 15 mg), se le añadió 3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol (53 mg) en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió a la misma solución de ADMF (1 ml) del compuesto (120 mg) producido en el Ejemplo de referencia 8, y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y HPLC (acetonitrilo : agua = 5:95 → 35:65) para obtener los compuestos del título que tenían los siguientes valores de propiedades físicas (el compuesto del Ejemplo de referencia 17(1): 26 mg y el compuesto del Ejemplo de referencia 17(2): 13 mg).

Ejemplo de referencia 17(1):

CCF: fR 0,52 (acetato de etilo : metanol = 10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,88-0,96, 1,27, 1,42-1,54, 1,85-2,08, 2,09-2,28, 2,36, 3,00, 4,17, 5,14, 5,46, 6,40-6,49, 6,90, 7,03, 7,33, 7,46, 7,58, 7,86, 8,00-8,07.Ejemplo de referencia 17(2):

CCF: fR 0,52 (acetato de etilo : metanol = 10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,99-1,08, 1,27, 1,39-1,53, 1,76-1,95, 2,07-2,25, 2,36, 3,01, 4,17, 5,32, 5,46, 6,31-6,42, 6,80, 7,00, 7,34, 7,45, 7,59, 7,73, 7,96-8,10.Ejemplo 4: ácido 4-{4-[(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino}fenil}butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 17(1) para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,51 (diclorometano : metanol = 10:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,67-0,88, 1,55, 1,73, 1,82-1,94, 2,05, 2,27, 2,32-2,67, 2,80, 5,18, 5,46, 7,02, 7,16, 7,27, 7,46, 7,48-7,56, 8,11, 8,24-8,33, 8,37, 9,68, 12,03.Ejemplo 4-1:

El compuesto del Ejemplo 4 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 4-1(1): ácido 4-{4-[(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino}fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,03 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-1(2): ácido 4-{4-[(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino}fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,21 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-2: ácido 4-{4-[(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 17(2) para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,51 (diclorometano : metanol = 10:1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,76-0,99, 1,55, 1,73, 2,05, 2,09-2,21, 2,27, 2,32-2,65, 2,80, 5,37, 5,47, 6,94-7,00, 7,15, 7,25-7,31, 7,45, 7,48-7,55, 7,70, 8,11, 8,23-8,34, 9,67, 12,02.

Ejemplo 4-3:

El compuesto del Ejemplo 4-2 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 4-3(1): ácido 4-{4-[(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,70 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-3(2): ácido 4-{4-[(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,97 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-4 a Ejemplo 4-15(2)

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 17 y el Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 8 y los compuestos heterocíclicos correspondientes en lugar de 3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol para obtener los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes valores de propiedades físicas. El compuesto obtenido de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 4-4: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(3-metil-2-oxo-1(2H)-piridinil)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,38 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,47-1,61, 1,73, 1,95, 2,05, 2,27, 2,32-2,42, 2,80, 5,12, 5,46, 6,95, 7,12, 7,16-7,27, 7,41-7,57, 8,10, 8,29, 9,67, 12,03.

Ejemplo 4-5: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-(1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,42 (cloroformo : metanol = 9:1);

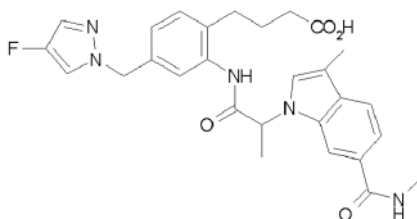
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,48-1,61, 1,73, 2,05, 2,27, 2,32-2,44, 2,80, 5,22, 5,46, 6,21, 6,96, 7,13, 7,22, 7,40, 7,45, 7,52, 7,75, 8,10, 8,29, 9,67, 12,03.

Ejemplo 4-6: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(3-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,49 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,47-1,63, 1,72, 2,00-2,11, 2,26, 2,32-2,51, 2,80, 5,31, 5,48, 6,73, 7,04, 7,17, 7,34, 7,45, 7,49-7,56, 7,64, 7,82, 7,93, 8,12, 8,31, 9,72, 12,05.

Ejemplo 4-7: ácido 4-{4-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico



CCF: fR 0,34 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,49-1,62, 1,74, 2,06, 2,28, 2,43-2,55, 2,82, 5,13, 5,46, 7,00, 7,15, 7,26, 7,41-7,48, 7,53, 7,92, 8,12, 8,29, 9,66, 12,05.

Ejemplo 4-8(1): ácido 4-{4-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,07 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 75:25).

Ejemplo 4-8(2): ácido 4-{4-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,07 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 75:25).

Ejemplo 4-9: ácido 4-{4-[(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,32 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,47-1,63, 1,74, 2,03-2,12, 2,28, 2,42-2,48, 2,82, 5,06, 5,46, 6,84, 7,11-7,19, 7,46, 7,53, 8,11, 8,28, 9,64, 12,05.

Ejemplo 4-10(1): ácido 4-{4-[(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,07 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-10(2): ácido 4-{4-[(4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,38 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 4-11: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil}fenil]butanoico

CCF: fR 0,55 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,50-1,65, 1,71-1,78, 2,02-2,13, 2,28, 2,37-2,52, 2,76-2,83, 5,48, 6,03, 7,16-7,28, 7,42-7,55, 8,11, 8,28, 9,71, 12,05.

Ejemplo 4-12(1): ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil}fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,12 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 4-12(2): ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil}fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,25 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 4-13: ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]metil}fenil]butanoico

CCF: fR 0,49 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,48-1,61, 1,75, 2,03-2,12, 2,27, 2,40-2,54, 2,81, 5,48, 5,80, 7,06, 7,22, 7,38, 7,45, 7,53, 8,09, 8,29, 9,66, 12,05.

Ejemplo 4-14: ácido 4-{4-[(5-isopropil-2H-tetrazol-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,35 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,26, 1,51-1,62, 1,74, 2,03-2,20, 2,27, 2,35-2,50, 2,80, 3,15, 5,46, 5,78, 7,08, 7,20, 7,35, 7,45, 7,53, 8,10, 8,28, 9,67, 12,05.

Ejemplo 4-15: ácido 4-{4-[(5-isopropil-1H-tetrazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico

- 5 CCF: fR 0,33 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15, 1,48-1,60, 1,73, 2,02-2,16, 2,27, 2,35-2,48, 2,80, 3,33, 5,46, 5,61, 7,00, 7,19, 7,31, 7,46, 7,53, 8,11, 8,29, 9,67, 12,06.

10 Ejemplo de referencia 18: 4-[4-(Azidometil)-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido]fenil]butanoato de etilo

- 15 A una solución en DMF (5 ml) del compuesto (800 mg) producido en el Ejemplo de referencia 8, se le añadió azida de sodio (125 mg), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C durante seis horas, y a 75 °C durante dos horas. Se añadió DMSO (5 ml) a la solución de reacción y la solución de reacción se agitó a 75 °C durante una hora. Se añadió azida de sodio (50 mg) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 75 °C. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (610 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 20 CCF: fR 0,52 (hexano : acetato de etilo =1:3);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,44-1,65, 1,92, 2,11-2,25, 2,37, 3,02, 4,18, 4,28, 5,48, 6,27, 6,97-7,03, 7,06, 7,34, 7,46, 7,60, 7,95-8,02, 8,07.

25 Ejemplo de referencia 19: 4-[4-(Aminometil)-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido]fenil]butanoato de etilo

- 30 A una suspensión de THF (20 ml) del compuesto (310 mg) producido en el Ejemplo de referencia 18, se le añadieron trifenilfosfina (193 mg) y agua (1 ml), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió trifenilfosfina (193 mg) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, seguido de extracción con ácido clorhídrico diluido (0,5 mol/l). La capa acuosa se ajustó para que tuviera un pH8 mediante una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mol/l) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (230 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

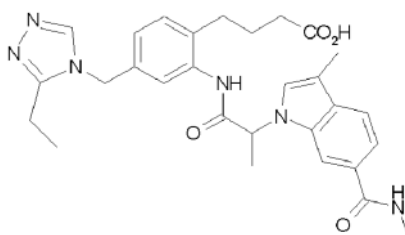
- 35 CCF: fR 0,41 (acetato de etilo : metanol =10:1, NH_2 -CCF);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,42-1,65, 1,92, 2,10-2,24, 2,37, 3,02, 3,79, 4,17, 5,47, 6,31,6,95-7,04, 7,34, 7,46, 7,60, 7,87, 7,96-8,02.

40 Ejemplo de referencia 20: 4-(4-[(3-Etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)metil]2-[(3-metil-6-(metilcarbamoil)-1-indol-1-il]propanamido)fenil]butanoato de etilo

- 45 A una solución en diclorometano (1 ml) de propanohidrazida (31 mg), se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanoamina (46 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió una solución del compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de referencia 19 en ácido acético (1 ml) a la mezcla de reacción resultante, y se calentó a 150 °C durante 30 minutos mediante microondas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice Yamazen NH) para obtener el compuesto del título (54 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 50 CCF: fR 0,11 (acetato de etilo : metanol = 10:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,24-1,37, 1,42-1,65, 1,92, 2,15-2,28, 2,38, 2,67, 3,02, 4,20, 4,99, 5,45-5,55, 6,23-6,33, 6,60-6,66, 7,03, 7,34, 7,39-7,45, 7,59, 8,01-8,10, 8,16.

55 Ejemplo 5: ácido 4-{4-[(3-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 20 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

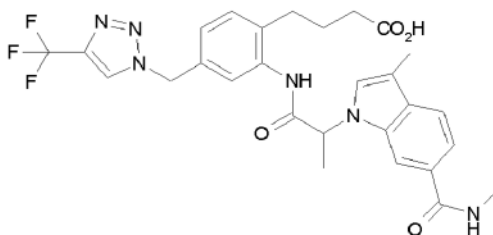
- 5 CCF: fR 0,39 (diclorometano : metanol = 10:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,36, 1,62-1,76, 2,30-2,63, 2,73, 3,09, 5,04, 5,81, 6,46-6,55, 6,64, 7,07, 7,25, 7,53, 7,60, 8,09, 8,28, 8,89, 9,53.

10 Ejemplo de referencia 21: 4-(2-{2-[3-Metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoilo}amino)-4-{4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil)butanoato de etilo

A una solución del compuesto (80 mg) producido en el Ejemplo de referencia 18 en alcohol *terc*-butílico (5 ml), agua (1 ml) y dimetilsulfóxido (4 ml), se le añadieron ascorbato de sodio (16 mg) y sulfato de cobre (II) (2,5 mg). Después, el recipiente de reacción se reemplazó por trifluoroacetileno y se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas.
 15 Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (92 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 20 CCF: fR 0,39 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,36, 1,62-1,76, 2,30-2,63, 2,73, 3,09, 5,04, 5,81, 6,46-6,55, 6,64, 7,07, 7,25, 7,53, 7,60, 8,09, 8,28, 8,89, 9,53.

25 Ejemplo 6: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoilo}amino)-4-{4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil)butanoico



30 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 21 para obtener los compuestos del título que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

- CCF: fR 0,39 (diclorometano : metanol = 10:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56, 1,74, 2,03-2,12, 2,26, 2,34-2,54, 2,81, 5,46, 5,61, 7,13, 7,21, 7,41-7,47, 7,54, 8,11, 8,29, 8,96, 9,69, 12,05.

35 Ejemplo 6-1:

El compuesto de la presente invención 6 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener un compuesto ópticamente activo de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 Ejemplo 6-1(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoilo}amino)-4-{4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil)butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,21 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
 dióxido de carbono : metanol = 80:20).

45 Ejemplo 6-1(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoilo}amino)-4-{4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}metil}fenil)butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,80 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
 dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplos 6-2 a 6-5(2)

55 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 21 y el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 18 y usando el compuesto correspondiente en lugar de trifluoroacetileno para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Además, el compuesto resultante de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 6-2: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[4-(2-metil-2-propanil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil]butanoico

- 5 CCF: fR 0,48 (acetato de etilo);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21, 1,56, 1,70-1,79, 2,03-2,12, 2,26, 2,36-2,48, 2,80, 5,39, 5,51, 7,06, 7,18, 7,32, 7,45, 7,54, 7,86, 8,12, 8,30, 9,68, 12,05.

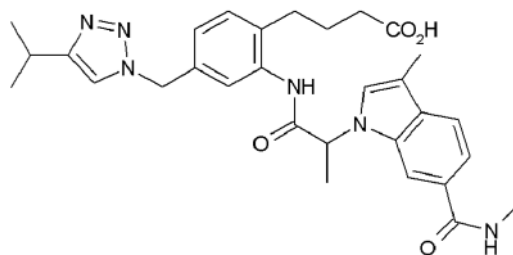
10 Ejemplo 6-3(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[4-(2-metil-2-propanil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,20 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

15 Ejemplo 6-3(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{[4-(2-metil-2-propanil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil}fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,91 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

20 Ejemplo 6-4: ácido 4-[4-[(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



- 25 CCF: fR 0,31 (acetato de etilo);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,18, 1,46-1,60, 1,70-1,76, 2,02-2,12, 2,26, 2,36-2,47, 2,79, 2,92, 3,16, 5,40-5,49, 7,07, 7,18, 7,33, 7,45, 7,52, 7,84, 8,10, 8,28, 9,67, 12,05.

30 Ejemplo 6-5(1): ácido 4-[4-[(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,91 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

35 Ejemplo 6-5(2): ácido 4-[4-[(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (segundo pico)

40 Tiempo de retención de CFS (min): 9,67 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 22:

45 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 12 usando 3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol en lugar de 4-metilpirazol para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas (los compuestos del Ejemplo de referencia 22(1) y el Ejemplo de referencia 22(2)).

Ejemplo de referencia 22(1): 4-(2-nitro-4-{[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}fenil)butanoato de etilo

- 50 CCF: fR 0,47 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,25, 1,93-2,07, 2,34-2,43, 2,89-2,99, 4,13, 5,43, 7,41-7,51, 7,89, 8,22.

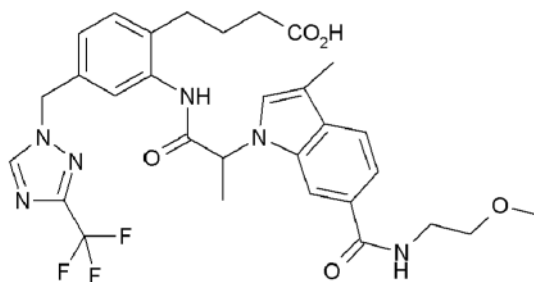
Ejemplo de referencia 22(2): 4-(2-nitro-4-{[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}fenil)butanoato de etilo

- 55 CCF: fR 0,76 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,92-2,05, 2,33-2,42, 2,87-2,97, 4,13, 5,50, 7,36-7,47, 7,88, 8,03.

Ejemplo de referencia 23: 4-(2-amino-4-[[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil)butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 13 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 22(1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 5 CCF: fR 0,63 (hexano : acetato de etilo =1:2);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,82-1,94, 2,36-2,44, 2,47-2,57, 4,04, 4,16, 5,25, 6,57-6,65, 7,03, 8,05.

Ejemplo 7: ácido 4-(2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil)butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 23 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 13 y usando metoxietilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 15 CCF: fR 0,50 (diclorometano : metanol = 10:1);
20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,56, 1,74, 2,02-2,11, 2,27, 2,32-2,67, 3,22-3,48, 5,43, 5,48, 7,11, 7,20, 7,38, 7,46, 7,53, 7,56, 8,13, 8,33-8,40, 8,94, 9,67-9,74, 12,04.

Ejemplo 7-1:

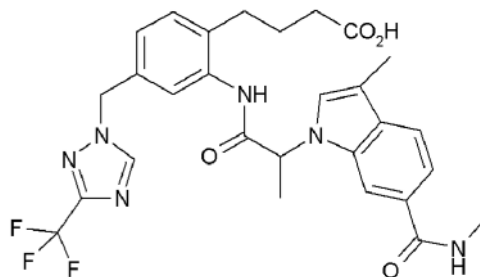
El compuesto del Ejemplo 7 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 7-1(1): ácido 4-(2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil)butanoico (primer pico)

- 30 Tiempo de retención de CFS (min): 2,69 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 75:25).

Ejemplo 7-1(2): ácido 4-(2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil)butanoico (segundo pico)

- 35 Tiempo de retención de CFS (min): 5,31 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation);
dióxido de carbono : metanol = 75:25).

Ejemplo 7-2: ácido 4-[2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 23 y usando metilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades

físicas.

Tiempo de retención de HPLC (min): 3,45;

EM (IEN, Pos.): 571,18 (M+H)⁺;

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,74, 2,07, 2,27, 2,31-2,52, 2,80, 5,41-5,54, 7,06-7,13, 7,20, 7,35-7,58, 8,11, 8,26-8,34, 8,95, 9,72, 12,04. ;

Ejemplo 7-3:

10 El compuesto del Ejemplo 7-2 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 7-3(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil]butanoico (primer pico)

15 Tiempo de retención de CFS (min): 2,55 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

20 Ejemplo 7-3(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil]butanoico (segundo pico)

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,74, 2,07, 2,27, 2,31-2,52, 2,80, 5,41-5,54, 7,06-7,13, 7,20, 7,35-7,58, 8,11, 8,26-8,34, 8,95, 9,72, 12,04. ;

25 Tiempo de retención de CFS (min): 3,70 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 24: 4-(2-amino-4-{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil)butanoato de etilo

30 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 22(2) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,67 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,81-1,94, 2,34-2,43, 2,46-2,55, 3,96, 4,15, 5,35, 6,54-6,64, 6,99, 7,98.

35 Ejemplo 7-4: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil]butanoico

40 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 24 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 13 y usando metilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,52 (diclorometano : metanol = 10:1);

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54, 1,73, 2,02-2,09, 2,27, 2,35-2,48, 2,80, 5,47, 5,51, 6,97, 7,18, 7,31, 7,45, 7,49-7,56, 8,09, 8,27, 8,29, 9,64, 12,05.

Ejemplo 7-5:

50 El compuesto del Ejemplo 7-4 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 7-5(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil]butanoico (primer pico)

55 Tiempo de retención de CFS (min): 4,71 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 7-5(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-{5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}fenil]butanoico (segundo pico)

60 Tiempo de retención de CFS (min): 6,87 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo de referencia 25: ácido 2-[5-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoico

65 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 → Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de

referencia 3 usando ácido 3-metil-1H-indol-5-carboxílico (N.º de CAS, 588688-44-2) en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,21 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,62, 1,84, 2,35, 5,14, 7,05, 7,23, 7,87, 8,27.

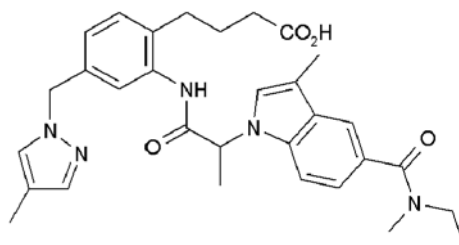
Ejemplo de referencia 26: ácido 1-(1-{2-(4-etoxi-4-oxobutil)-5-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]anilino}-1-oxopropan-2-il)-3-metil-1H-indolo-5-carboxílico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 25 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,70 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,30, 1,47-1,60, 1,90, 2,03, 2,19, 2,20-2,31, 2,41, 4,18, 5,17, 5,43, 6,86, 7,02, 7,14, 7,30-7,34, 7,48, 7,97, 8,04, 8,44.

Ejemplo 8: ácido 4-{2-[(2-{5-[etil(metilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 26 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 15 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,43 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,06-1,44, 1,54-1,82, 1,87, 1,96, 2,04, 2,37, 2,96-3,17, 3,30-3,44, 3,55-3,72, 5,16, 5,19, 6,84, 6,96, 7,10-7,19, 7,20-7,27, 7,29-7,38, 7,71, 7,99.

Ejemplo 8-1:

El compuesto del Ejemplo 8 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 8-1(1): ácido 4-{2-[(2-{5-[etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,12 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

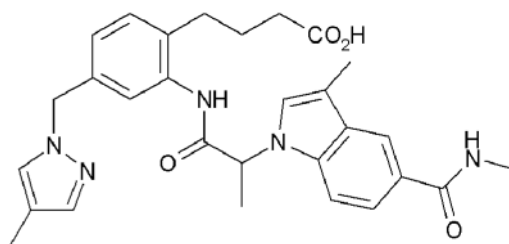
Ejemplo 8-1(2): ácido 4-{2-[(2-{5-[etil(metil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,38 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplos 8-2 a 8-23

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 26 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 15 y usando el compuesto de amina correspondiente en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. El compuesto de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 8-2: ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



CCF: fR 0,60 (acetato de etilo : metanol = 4:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,49-1,63, 1,73, 1,96, 2,02-2,13, 2,30, 2,36-2,49, 2,79, 5,12, 5,43, 6,95, 7,08-7,21, 7,38, 7,47, 7,54, 7,67, 8,06, 8,29, 9,72, 12,07.

Ejemplo 8-3(1): ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,93 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol :THF = 70:15:15).

Ejemplo 8-3(2): ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,59 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol :THF = 70:15:15).

Ejemplo 8-4: ácido 4-{2-({2-[5-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,12, 1,58, 1,72, 1,95, 2,04, 2,30, 2,42-2,54, 3,20-3,44, 5,10, 5,63, 6,89-7,10, 7,18, 7,35-7,44, 7,45, 7,59-7,69, 8,06, 8,32, 10,58.

Ejemplo 8-5(1): ácido 4-{2-({2-[5-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,72 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-5(2): ácido 4-{2-({2-[5-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,78 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-6: ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,87, 1,44-1,64, 1,74, 1,94, 2,06, 2,25, 2,39-2,54, 3,16-3,49, 5,12, 5,50, 6,92, 7,11, 7,19, 7,31, 7,39, 7,46, 7,59, 7,67, 8,08, 8,25-8,38, 10,17.

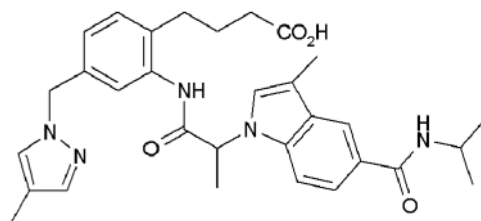
Ejemplo 8-7(1): ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,56 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-7(2): ácido 4-{2-({2-[3-metil-5-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,37 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-8: ácido 4-{2-[(2-[5-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



5 CCF: fr 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,18, 1,58, 1,73, 1,96, 2,08, 2,31, 2,36-2,60, 4,05-4,22, 5,13, 5,40, 6,97, 7,13, 7,16-7,22, 7,37, 7,46-7,55, 7,69, 8,04, 8,09, 9,64, 12,09.

10 Ejemplo 8-9(1): ácido 4-{2-[(2-[5-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,17 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

15 Ejemplo 8-9(2): ácido 4-{2-[(2-[5-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,12 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

20 Ejemplo 8-10: ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

25 CCF: fr 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,19-0,32, 0,36-0,48, 1,05, 1,57, 1,72, 1,96, 2,07, 2,31, 2,37-2,57, 3,16, 5,11, 5,45, 6,94, 7,08, 7,18-7,26, 7,39, 7,47, 7,56, 7,68, 8,10, 8,40, 9,88.

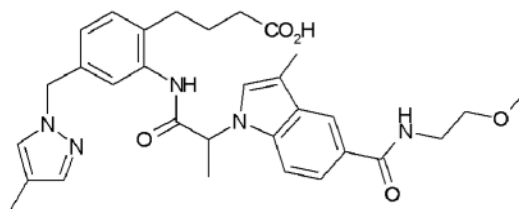
30 Ejemplo 8-11(1): ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,03 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

35 Ejemplo 8-11(2): ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,95 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

40 Ejemplo 8-12: ácido 4-{2-[(2-[5-(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



45 CCF: fr 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,57, 1,74, 1,96, 2,08, 2,30, 2,35-2,46, 2,47-2,61, 3,27, 3,32-3,53, 5,13, 5,40, 6,97, 7,13, 7,16-7,21, 7,38, 7,48, 7,53, 7,70, 8,11, 8,37, 9,65.

50 Ejemplo 8-13(1): ácido 4-{2-[(2-[5-(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,24 (CHIRALPAK IC 5 μm , 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido

de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-13(2): ácido 4-{2-[(2-{5-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,80 (CHIRALPAK IC 5 µm, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-14: ácido 4-{2-[(2-{5-(dimetilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,19-1,42, 1,57, 1,75, 1,89, 1,96, 2,04, 2,38, 3,07, 3,19, 5,15-5,24, 6,85, 6,97, 7,12-7,19, 7,22-7,28, 7,30-7,37, 7,75, 8,00.

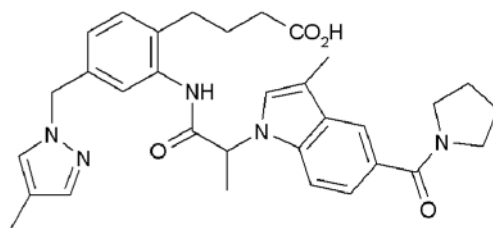
Ejemplo 8-15(1): ácido 4-{2-[(2-{5-(dimetilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,38 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-15(2): ácido 4-{2-[(2-{5-(dimetilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,27 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-16: ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-5-(1-pirrolidinilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico



CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,53, 1,73, 1,73-1,90, 1,96, 2,05, 2,27, 2,40, 3,20-3,39, 3,47, 5,13, 5,40, 6,97, 7,13, 7,17-7,22, 7,30-7,39, 7,46, 7,55, 7,69, 9,65, 12,09.

Ejemplo 8-17(1): ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-5-(1-pirrolidinilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,44 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-17(2): ácido 4-{4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-5-(1-pirrolidinilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,08 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-18: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-5-(1-piperidinilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,41-1,67, 1,73, 1,96, 2,04, 2,26, 2,34-2,45, 2,47-2,62, 3,22-3,46, 5,13, 5,44, 6,95, 7,10-7,21, 7,24-7,28, 7,39, 7,47, 7,51, 7,56, 9,85.

Ejemplo 8-19(1): ácido 4-{2-[(2-[3-metil-5-(1-piperidinilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,34 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-19(2): ácido 4-{2-[(2-[3-metil-5-(1-piperidinilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 15,3 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-20: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54, 1,74, 1,96, 2,04, 2,27, 2,39, 3,46-3,65, 5,14, 5,40, 6,97, 7,13, 7,17, 7,24, 7,40, 7,48, 7,55, 7,58, 9,66, 12,07.

Ejemplo 8-21(1): ácido 4-{2-[(2-[3-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,18 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-21(2): ácido 4-{2-[(2-[3-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 15,0 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-22: ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico

CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,54-0,62, 0,63-0,72, 1,58, 1,72, 1,90, 1,95, 2,02, 2,23-2,32, 2,41-2,58, 2,79-2,93, 5,10, 5,58-5,73, 6,89, 7,10, 7,18, 7,40, 7,45, 7,64, 8,03, 8,27.

Ejemplo 8-23(1): ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,78 (CHIRALPAK IC 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 8-23(2): ácido 4-{2-[(2-[5-(ciclopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 10,7 (CHIRALPAK IC 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 27: 3-bromo-1-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-1H-indol-6-carboxilato de *terc*-butilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9 → Ejemplo de referencia 10 usando ácido 3-bromo-1H-indol-6-carboxílico (N.º de CAS, 219508-19-7) en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,23 (hexano : acetato de etilo = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,63, 1,82, 3,73, 5,23, 7,43, 7,55, 7,82, 8,02.

Ejemplo de referencia 28: ácido 2-[6-(*terc*-butoxicarbonil)-3-ciclopropil-1H-indol-1-il]propanoico

A una solución del compuesto (2,82 g) producido en el Ejemplo de referencia 27 en tolueno (56 ml), se le añadieron fosfato de potasio (4,7 g) y agua purificada (2,2 ml), seguido de una desgasificación ultrasónica en atmósfera de argón. Se añadieron ácido ciclopropilbórico (1,9 g), acetato de paladio (166 mg) y triciclohexilfosfina (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Después, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la misma. La mezcla resultante se filtró a través de Celite (nombre comercial). El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9:1) para

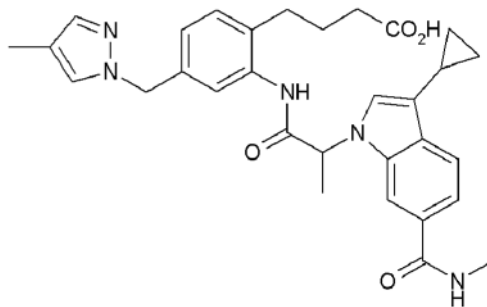
obtener el compuesto del título (1,86 g) que tenía los siguientes valores de las propiedades físicas.

CCF: fR 0,27 (hexano : acetato de etilo = 9:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,60-0,71, 0,83-0,95, 1,63, 1,77, 1,94, 3,71, 5,18, 7,09, 7,69, 7,76, 7,97.

5

Ejemplo 9: ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil-1H-indol-1-il)propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico



10

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 28 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11 y usando metilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15

CCF: fR 0,66 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,57-0,70, 0,86, 1,54, 1,73, 1,90-1,99, 2,05, 2,17-2,31, 2,32-2,46, 2,72, 2,80, 5,13, 5,43, 6,96, 7,10-7,25, 7,36, 7,47-7,65, 8,09, 8,29, 9,64, 12,03.

20 Ejemplo 9-1:

El compuesto del Ejemplo 9 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 Ejemplo 9-1(1): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil-1H-indol-1-il)propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,53 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

30

Ejemplo 9-1(2): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil-1H-indol-1-il)propanoil}amino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,21 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

35

Ejemplo 9-2: ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il)propanoil}aminol-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

40 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 28 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11, y usando ciclopropilmetilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45

CCF: fR 0,70 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,21-0,26, 0,39-0,45, 0,58-0,69, 0,87, 1,05, 1,55, 1,73, 1,87-2,03, 2,06, 2,34-2,46, 3,16, 5,12, 5,45, 6,96, 7,10-7,25, 7,37, 7,48, 7,53-7,67, 8,11, 8,42, 9,66, 12,03.

Ejemplo 9-3:

50

El compuesto del Ejemplo 9-2 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

55

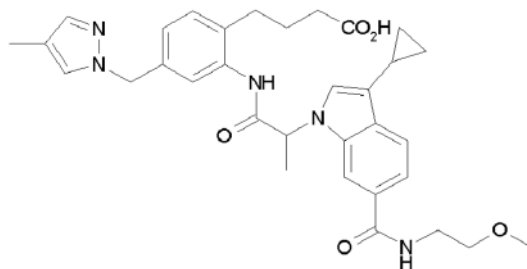
Ejemplo 9-3(1): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,63 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 9-3(2): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoilamino)-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 11,3 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

10 Ejemplo 9-4: ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



15 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 28 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11, y usando metoxietilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20 CCF: fR 0,68 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,57-0,72, 0,87, 1,54, 1,73, 1,90-2,00, 2,05, 2,29-2,46, 3,35-3,54, 5,13, 5,44, 6,96, 7,10-7,27, 7,37, 8,11, 8,36, 9,65, 12,17.

Ejemplo 9-5:

25 El compuesto del Ejemplo 9-4 se sometió a resolución óptica como en el Ejemplo 3-1 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

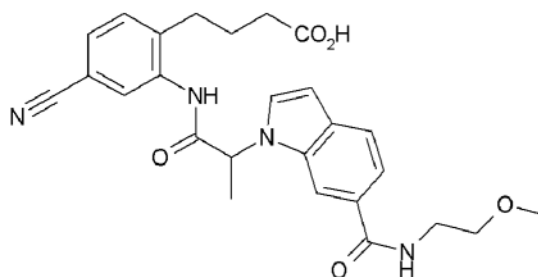
30 Ejemplo 9-5(1): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,14 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

35 Ejemplo 9-5(2): ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 9,64 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

40 Ejemplo 10: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico



45 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9 → Ejemplo de referencia 10 → Ejemplo de referencia 11 → Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando ácido indol-6-carboxílico (N.º de CAS, 1670-81-1) en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico, usando 4-(2-

amino-4-cianofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 9) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, y usando metoxietilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 5 CCF: fR 0,15 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,54-1,71, 1,81, 2,12, 2,54-2,62, 3,24, 3,46, 5,57, 6,56, 7,39, 7,55-7,63, 7,70, 7,82, 8,16, 8,39, 9,95, 12,15.

Ejemplo 10-1:

- 10 El compuesto del Ejemplo 10 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 15 Ejemplo 10-1(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,17 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

- 20 Ejemplo 10-1(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,86 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

- 25 Ejemplos 10-2 a 3:

- 30 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 10 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 11 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 14 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 15 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 16 $\rightarrow$ Ejemplo 3 usando ácido indol-6-carboxílico (N.º de CAS, 1670-81-1) en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico, usando 4-(2-amino-4-cianofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 9) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, y usando el compuesto de amina correspondiente en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 35 Ejemplo 10-2: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

- 40 CCF: fR 0,19 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,55-1,69, 1,81, 2,13, 2,50-2,61, 2,81, 5,58, 6,55, 7,43, 7,52-7,64, 7,70, 7,82, 8,14, 8,31, 9,94, 12,09.

Ejemplo 10-3: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

- 45 CCF: fR 0,58 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,22, 0,42, 1,05, 1,56-1,69, 1,80, 2,15, 2,40-2,57, 3,16, 5,59, 6,54, 7,40, 7,54-7,61, 7,69, 7,81, 8,14, 8,41, 9,95, 12,06.

Ejemplo de referencia 29: ácido 1-{1-[5-ciano-2-(4-etoxi-4-oxobutil)anilino]-1-oxopropan-2-il}-3-metil-1H-indolo-6-carboxílico

- 50 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 $\rightarrow$ Ejemplo de referencia 15 usando 4-(2-amino-4-cianofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 9) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

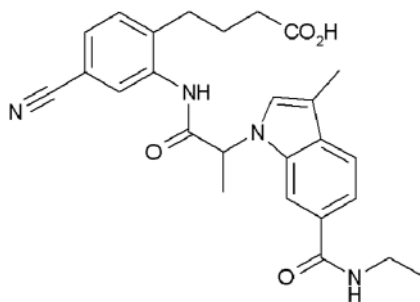
- 55 CCF: fR 0,33 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,14, 1,60, 1,76, 2,11, 2,28, 2,37-2,59, 3,99, 5,54, 7,40, 7,53-7,55, 7,60, 7,65, 7,79, 8,21, 9,99, 12,58.

- 60 Ejemplos 11 a 11-21(2):

- 65 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 16 $\rightarrow$ Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 29 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 15, y usando el compuesto de amina correspondiente en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Además, el compuesto de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa del compuesto de la presente invención que tenía los

siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 11: ácido 4-[4-ciano-2-({2-[6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



CCF: fR 0,31 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,13, 1,60, 1,75, 2,11, 2,24-2,30, 2,45-2,61, 3,24-3,40, 5,51, 7,41, 7,47, 7,49-7,62, 7,82, 8,09, 8,33, 9,88, 12,11.

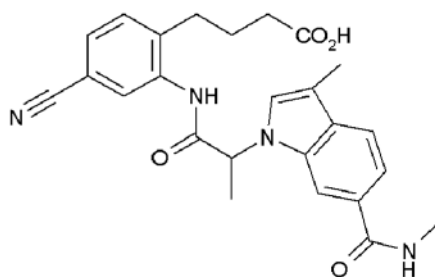
Ejemplo 11-1(1): ácido 4-[4-ciano-2-((2-[6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,41 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-1(2): ácido 4-[4-ciano-2-({2-[6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,63 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-2: ácido 4-[4-ciano-2-((2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



CCF: fR 0,56 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,51-1,68, 1,75, 2,11, 2,27, 2,44-2,67, 2,80, 5,51, 7,37-7,63, 7,82, 8,10, 8,30, 9,87, 12,11.

Ejemplo 11-3(1): ácido 4-[4-ciano-2-((2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,51 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-3(2): ácido 4-[4-ciano-2-((2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,93 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-4: ácido 4-[4-ciano-2-((2-[6-((ciclopropilmetil)carbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico

CCF: fR 0,52 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,18-0,29, 0,36-0,49, 1,05, 1,54-1,67, 1,75, 2,07-2,15, 2,24-2,30, 2,46-2,60, 3,13-3,20, 3,31-3,37, 5,52, 7,41, 7,47, 7,51-7,62, 7,81, 8,11, 8,42, 9,89, 12,11.

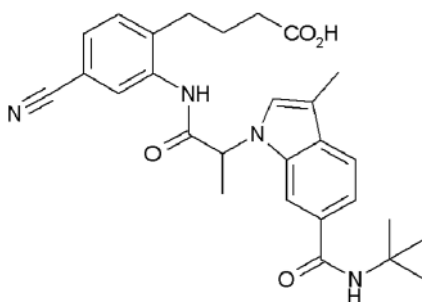
Ejemplo 11-5(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

5 Tiempo de retención de CFS (min): 7,02 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-5(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

10 Tiempo de retención de CFS (min): 8,55 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

15 Ejemplo 11-6: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-metil-2-propanil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico



20 CCF: fR 0,52 (hexano : acetato de etilo = 1:3);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,40, 1,55-1,70, 1,75, 2,06-2,20, 2,24-2,30, 2,41-2,46, 2,51-2,62, 5,52, 3,31-3,37, 5,52, 7,41, 7,44-7,61, 7,83, 8,03, 9,89, 12,11.

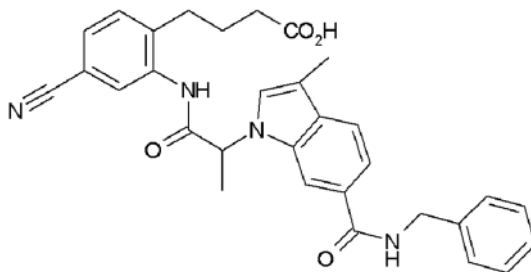
Ejemplo 11-7(1): ácido 4-14-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-metil-2-propanil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

25 Tiempo de retención de CFS (min): 5,53 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 88:12).

Ejemplo 11-7(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-metil-2-propanil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

30 Tiempo de retención de CFS (min): 6,84 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 88:12).

35 Ejemplo 11-8: ácido 4-[2-[(2-{6-(bencilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-cianofenil]butanoico



40 CCF: fR 0,50 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,16, 1,75, 2,09, 2,28, 2,40-2,60, 4,51, 5,53, 7,22-7,26, 7,27-7,35, 7,41, 7,49, 7,54, 7,57-7,66, 7,82, 8,16, 8,91, 9,89, 12,10.

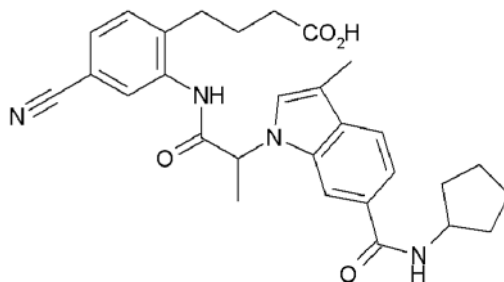
Ejemplo 11-9(1): ácido 4-[2-[(2-{6-(bencilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-cianofenil]butanoico (primer pico)

45 Tiempo de retención de CFS (min): 6,41 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-9(2): ácido 4-[2-([2-[6-(bencilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)-4-cianofenil]butanoico (segundo pico)

- 5 Tiempo de retención de CFS (min): 8,56 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-10: ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico



- 10 CCF: fr 0,44 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,48-1,72, 1,75, 1,79-1,98, 2,11, 2,27, 2,39-2,46, 2,53-2,61, 4,25, 5,54, 7,41, 7,48, 7,52, 7,55-7,61, 7,84, 8,09, 8,16, 9,97, 12,04.

15 Ejemplo 11-11(1): ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico (primer pico)

- 20 Tiempo de retención de CFS (min): 8,10 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-11(2): ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico (segundo pico)

- 25 Tiempo de retención de CFS (min): 10,4 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-12: ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico

- 30 CCF: fr 0,44 (diclorometano : metanol = 9:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,03-1,20, 1,22-1,40, 1,50-1,67, 1,67-1,80, 1,81-1,90, 2,10, 2,27, 2,39-2,60, 3,70-3,86, 5,51, 7,41, 7,48, 7,52, 7,54-7,62, 9,89, 12,07.

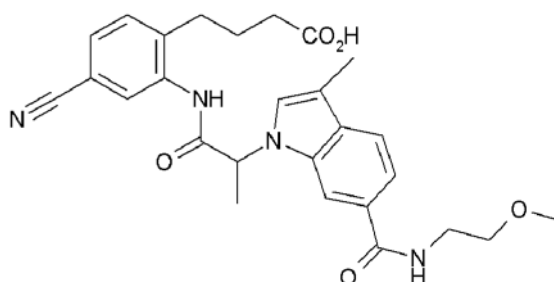
35 Ejemplo 11-13(1): ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,08 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

40 Ejemplo 11-13(2): ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-(ciclopentilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,57 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

45 Ejemplo 11-14: ácido 4-[4-ciano-2-([2-[6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil]amino)fenil]butanoico



CCF: fR 0,47 (cloroformo : metanol = 19:1);

RMN de ^1H (CD_3OD): δ 1,49-1,64, 1,86, 2,13, 2,34, 2,39-2,49, 3,38, 3,58, 5,54, 7,36, 7,42-7,48, 7,51-7,62, 7,97, 8,09.

Ejemplo 11-15(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 7,45 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-15(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 9,05 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-16: ácido 4-(4-ciano-2-{[2-(6-{[2-(ciclopentiloxi)etil]carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,41 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,38-1,48, 1,49-1,67, 1,77, 2,08, 2,27, 2,41-2,60, 3,34-3,51, 3,84-3,92, 5,51, 7,41, 7,45-7,52, 7,52-7,57, 7,59, 7,81, 8,11, 8,34, 9,86, 12,11.

Ejemplo 11-17(1): ácido 4-(4-ciano-2-{[2-(6-{[2-(ciclopentiloxi)etil]carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 10,8 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-17(2): ácido 4-(4-ciano-2-{[2-(6-{[2-(ciclopentiloxi)etil]carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 13,4 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-18: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-fenoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,52 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,51-1,67, 1,75, 2,10, 2,27, 2,46-2,59, 3,66, 4,12, 5,52, 6,86-7,00, 7,21-7,32, 7,40, 7,49, 7,51-7,64, 7,82, 8,14, 8,58, 9,88, 12,11.

Ejemplo 11-19(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-fenoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,88 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-19(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-fenoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,57 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-20: ácido 4-[2-{[2-(6-{(1-azetidilnicarbonil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-cianofenil}butanoico

CCF: fR 0,16 (acetato de etilo);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,53-1,66, 1,72-1,79, 2,06-2,14, 2,17-2,30, 2,52-2,59, 3,93-4,13, 4,18-4,41, 5,51, 7,29, 7,41, 7,48, 7,52, 7,59, 7,80, 7,84, 9,90, 12,13.

Ejemplo 11-21(1): ácido 4-[2-{[2-(6-{(1-azetidilnicarbonil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-cianofenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,78 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

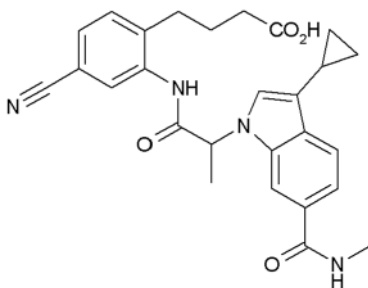
Ejemplo 11-21(2): ácido 4-[2-({2-[6-(1-azetidilcarbonyl)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-cianofenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,87 (CHIRALPAK ID 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplos 11-22 a 11-27(2):

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 28 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11, usando 4-(2-amino-4-cianofenil)butanoato de etilo (documento WO2016/111347, Ejemplo de referencia 9) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 13, y usando el compuesto de amina correspondiente en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Además, el compuesto resultante de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa que tenía los siguientes valores de propiedades físicas como el compuesto de la presente invención.

Ejemplo 11-22: ácido 4-[4-ciano-2-({2-[3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil)1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



CCF: fR 0,64 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,55-0,71, 0,80-0,93, 1,51-1,66, 1,75, 1,87-2,01, 2,10, 2,52-2,61, 2,80, 5,52, 7,35-7,45, 7,49-7,67, 7,80, 8,17, 8,34, 9,97, 12,10.

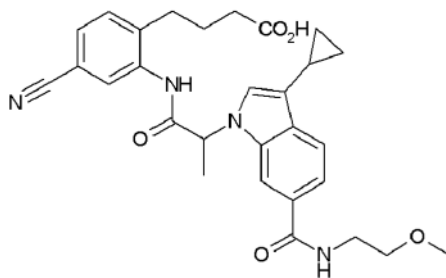
Ejemplo 11-23(1): ácido 4-[4-ciano-2-({2-[3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 9,44 (CHIRALPAK IE 5 μ m, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-23(2): ácido 4-[4-ciano-2-({2-[3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 11,4 (CHIRALPAK IE 5 μ m, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 11-24: ácido 4-[4-ciano-2-({2-[3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il]propanoil}amino)fenil]butanoico



CCF: fR 0,64 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,56-0,71, 0,79-0,94, 1,39-1,68, 1,75, 1,88-2,01, 2,11, 2,51-2,60, 3,25, 3,38-3,52, 5,49, 7,35-7,46, 7,52-7,67, 7,81, 8,10, 8,37, 9,86, 12,10.

Ejemplo 11-25(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,79 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

5 Ejemplo 11-25(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,09 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

10 Ejemplo 11-26: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

CCF: fR 0,81 (acetato de etilo : metanol = 9:1);

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,18-0,27, 0,37-0,47, 0,57-0,71, 0,80-0,94, 0,98-1,12, 1,53-1,67, 1,75, 1,88-2,02, 2,12, 2,45-2,67, 3,16, 5,50, 7,36-7,44, 7,54-7,67, 7,82, 8,10, 8,42, 9,88, 12,10.

Ejemplo 11-27(1): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

20 Tiempo de retención de CFS (min): 11,1 (CHIRALPAK IE 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

25 Ejemplo 11-27(2): ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 14,0 (CHIRALPAK IE 5 µm, 20 mm x250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

30 Ejemplo 11-28: ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-5-[(2-fenoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico

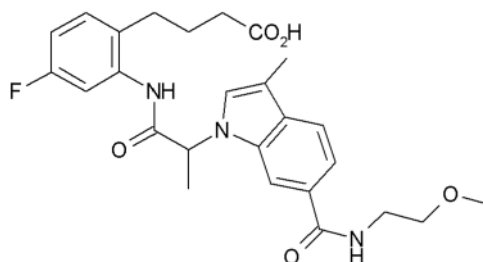
Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 25 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 11, usando 4-(2-amino-4-cianofenil)butanoato de etilo (documento WO2016/111347, Ejemplo de referencia 9) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 13, y usando 2-fenoxietilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,41 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,54-1,69, 1,76, 2,14, 2,30, 2,56, 3,64, 4,12, 5,47, 6,87-7,02, 7,22-7,32, 7,37-7,43, 7,49-7,62, 7,72, 7,81, 8,12, 8,57, 9,88, 12,16.

40 Ejemplos 11-29 a 30(2):

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 15 → Ejemplo de referencia 16 → Ejemplo 3 usando 4-(2-amino-4-fluorofenil)butanoato de etilo (sintetizado usando 5-fluoro-2-iodonitrobenzoceno en lugar de 3-nitro-4-bromobenzaldehído, mediante el método del Ejemplo de referencia 7 → Ejemplo de referencia 9 en el documento WO 2016/111347) en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 13, y usando 2-metoxietilamina en lugar de N-etilmetilamina para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Además, el compuesto resultante de la presente invención se sometió a resolución óptica por CFS para obtener una sustancia ópticamente activa que tenía los siguientes valores de propiedades físicas como el compuesto de la presente invención.

Ejemplo 11-29: ácido 4-{4-fluoro-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico



CCF: fR 0,62 (cloroformo : metanol = 19:1)

RMN de ^1H (CD_3OD): δ 1,46-1,58, 1,86, 2,10, 2,30-2,39, 3,37, 3,58, 5,53, 6,85, 7,15, 7,40-7,47, 7,50-7,62, 8,09.

Ejemplo 11-30(1): ácido 4-{4-fluoro-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,92 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo 11-30(2): ácido 4-{4-fluoro-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

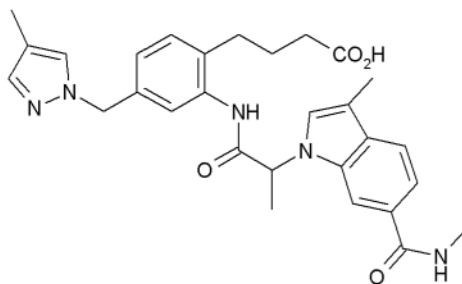
Tiempo de retención de CFS (min): 5,23 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 85:15).

Ejemplo de referencia 30: 4-(2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil)butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 6 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 5 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,44, 1,90, 2,03, 2,08-2,22, 2,36, 3,01, 4,16, 5,13, 5,43, 6,31, 6,84, 6,97, 7,12, 7,30-7,36, 7,42, 7,57, 7,90, 7,94-8,04.

Ejemplo 12: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 30 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,65 (acetato de etilo : metanol = 4:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,46-1,61, 1,73, 1,95, 2,00-2,08, 2,27, 2,31-2,45, 2,81, 5,13, 5,45, 6,96, 7,12, 7,17-7,22, 7,41-7,54, 8,10, 8,29, 9,66, 12,04.

Ejemplo 12-1:

El compuesto del Ejemplo 12 se sometió a resolución óptica por HPLC (CHIRALPAK ID, EtOH/MeOH/TFA = 80/20/0,1) para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 12-1(1): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

CCF: fR 0,63 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,46-1,61, 1,73, 1,95, 2,00-2,08, 2,27, 2,31-2,45, 2,81, 5,13, 5,45, 6,96, 7,12, 7,17-7,22, 7,41-7,54, 8,10, 8,29, 9,66, 12,04.

Ejemplo 12-1(2): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

CCF: fR 0,63 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,46-1,61, 1,73, 1,95, 2,00-2,08, 2,27, 2,31-2,45, 2,81, 5,13, 5,45, 6,96, 7,12, 7,17-7,22, 7,41-7,54, 8,10, 8,29, 9,66, 12,04.

Ejemplo de referencia 31: 1-yodo-4-(metoximetoxi)-2-nitrobenceno

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 4-yodo-3-nitrofenol (70,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (68,2 g) en diclorometano (370 ml), en baño de hielo, se le añadió clorometil metil éter (31,8 g) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido de separación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 mol/l), agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (84,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,46 (hexano : acetato de etilo = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,47, 5,20, 6,98, 7,56, 7,87.

Ejemplo de referencia 32: 4-[4-(Metoximetoxi)-2-nitrofenil]butanoato de etilo

En una corriente de nitrógeno, a una solución de polvo de cinc (99,2 g) en N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo en el presente documento, "DMA") (700 ml), se le añadió yodo (26,0 g), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-bromobutirato de etilo (200 g) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante dos horas, preparándose de este modo un reactivo de cinc. En una corriente de nitrógeno, a una solución del compuesto (84,3 g) producido en el Ejemplo de referencia 31 en THF (400 ml), se le añadieron 2-diclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (4,5 g) y acetato de paladio (1,2 g), y el reactivo de cinc (318 ml) preparado se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo, y el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (76 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,29 (hexano : acetato de etilo = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,88-2,02, 2,37, 2,84, 3,48, 4,11, 5,19, 7,13-7,27, 7,58.

Ejemplo de referencia 33: 4-(4-Hidroxi-2-nitrofenil)butanoato de etilo

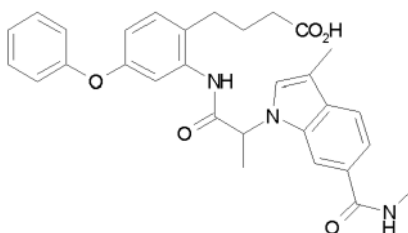
En una corriente de nitrógeno, a una solución del compuesto (21,8 g) producido en el Ejemplo de referencia 32 en etanol (120 ml), se le añadió una solución de clorhidrato de dioxano 4 mol/l (120 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (17 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,35 (hexano : acetato de etilo =3:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28, 1,88-2,02, 2,39, 2,84, 4,14, 6,01, 7,00, 7,17, 7,39.

Ejemplo de referencia 34: 4-(2-Nitro-4-fenoxifenil)butanoato de etilo

En una corriente de nitrógeno, a una solución del compuesto (290 mg) producido en el Ejemplo de referencia 33 en diclorometano (3 ml), se le añadieron trietilamina (0,797 ml), tamiz molecular 4Å (60 mg), ácido fenilborónico (349 mg) y acetato de cobre (II) (208 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron trietilamina (0,797 ml), tamiz molecular 4Å (300 mg), ácido fenilborónico (349 mg) y acetato de cobre (II) (208 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y, después, se filtró a través de Celite (nombre comercial). El filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado: solución acuosa de amonio al 28 % = solución 4:1, agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (119 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,73 (hexano : acetato de etilo =3:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,91-2,04, 2,39, 2,87, 4,14, 7,00-7,06, 7,12-7,32, 7,34-7,42, 7,48.

Ejemplo 13: ácido 4-[2-((2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino)-4-fenoxifenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 13 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 34 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,63 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,49-1,64, 1,73, 2,04-2,16, 2,26, 2,33-2,51, 2,79, 5,49, 6,78, 6,90-6,98, 7,03-7,20, 7,29-7,39, 7,41-7,57, 8,08, 8,27, 9,55, 12,08.

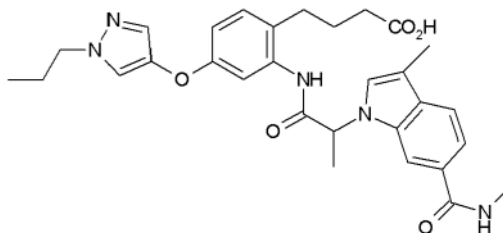
Ejemplo de referencia 35: 4-{2-Nitro-4-[(1-propil-1H-pirazol-4-il)oxil]fenil}butanoato de etilo

En una corriente de nitrógeno, a una solución de 4-(4-fluoro-2-nitrofenil)butanoato de etilo (sintetizado usando 5-fluoro-2-iodonitrobenceno en lugar de 3-nitro-4-bromobenzaldehído mediante el método del Ejemplo de referencia 7 en el documento WO 2016/111347) (300 mg) en DMF (3 ml), se le añadieron 1-propilpirazol-4-ol (222 mg) y carbonato de cesio (689 mg), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante tres horas, y a 150 °C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (35 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,38 (hexano : acetato de etilo = 2:1);

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 0,95, 1,26, 1,82-2,04, 2,37, 2,86, 4,00-4,18, 7,12-7,38, 7,50.

Ejemplo 14: ácido 4-{2-[(2-{[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(1-propil-1H-pirazol-4-il)oxil]fenil}butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 13 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 35 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 12 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,65 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,78, 1,42-1,60, 1,63-1,82, 2,00-2,12, 2,27, 2,30-2,46, 2,79, 3,97, 5,48, 6,74, 7,11, 7,30, 7,45, 7,47-7,56, 7,71, 8,08, 8,29, 9,55, 12,06.

Ejemplo de referencia 36: ácido 4-(4-etoxi-4-oxobutil)-3-nitrobenzoico

A una solución de 4-(4-formil-2-nitrofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 7, 18,3 g) en alcohol *terc*-butilico (21 ml), se le añadieron una solución acuosa (7 ml) de dihidrogenofosfato de sodio (1,36 g) y 2-metil-2-butenol (5,29 ml), una solución acuosa de hipoclorito de sodio (4,35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo resultante se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (2,88 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,18, 1,78-1,93, 2,35, 2,88, 4,03, 7,65, 8,14, 8,36.

Ejemplo de referencia 37: 4-[4-(2-Acetilhidrazinocarbonil)-2-nitrofenil]butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 37 en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico y acetohidrazida para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,31 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,16, 1,79-1,90, 1,92, 2,35, 2,88, 4,02, 7,62, 8,10, 8,39, 9,99, 10,56.

Ejemplo de referencia 38: 4-[4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-nitrofenil]butanoato de etilo

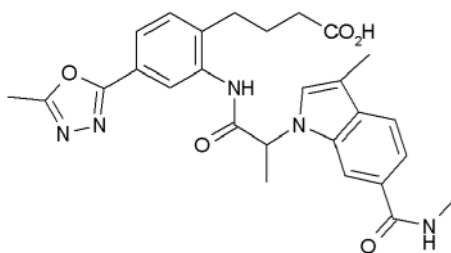
A una solución del compuesto (228 mg) producido en el Ejemplo de referencia 37 en THF (5 ml), se le añadió reactivo

de Burgess (carbamato de metil N-(triethylamoniosulfonilo) (322 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó usando un dispositivo de reacción por microondas (fabricado por Biotage AB) a 100 °C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le vertió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (199 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,33 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28, 2,04, 2,41, 2,65, 3,00, 4,16, 7,55, 8,21, 8,51.

Ejemplo 15: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 38 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 4 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,37 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,61, 1,79, 2,12, 2,38-2,67, 5,53, 7,38, 7,47-7,57, 7,72, 7,97, 8,12, 8,30, 9,80.

Ejemplo 15-1:

El compuesto del Ejemplo 15 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 15-1(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,20 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 15-1(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 6,60 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 39: N'-[(4-bromo-3-nitrofenil)acetil]-2-metilpropanohidrazida

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 usando ácido 2-(4-bromo-3-nitrofenil)acético (N.º de CAS, 1261603-30-8) en lugar de ácido 3-metilindol-6-carboxílico para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,33 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20, 2,40-2,57, 3,65, 7,40, 7,69, 7,81, 8,29, 8,85.

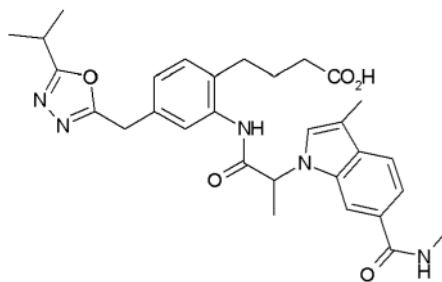
Ejemplo de referencia 40: 2-[(4-bromo-3-nitrofenil)metil]-5-(propan-2-il)-1,3,4-oxadiazol

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 38 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 39 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 37 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,64 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,36, 3,15, 4,21, 7,40, 7,73, 7,83.

Ejemplo 16: ácido 4-{4-[(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico



- 5 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 40 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 4 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,37 (diclorometano : metanol = 9:1);
 10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,22, 1,55, 1,73, 2,06, 2,27, 2,33-2,58, 2,80, 3,10, 3,25-3,45, 4,14, 5,46, 7,04, 7,14, 7,17, 7,28, 7,44, 7,54, 8,11, 8,30, 9,63, 11,96.

Ejemplo 16-1:

- 15 El compuesto del Ejemplo 16 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 16-1(1): ácido 4-{4-[(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (primer pico)

20 Tiempo de retención de CFS (min): 4,31 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 16-1(2): ácido 4-{4-[(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico (segundo pico)

25 Tiempo de retención de CFS (min): 6,65 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

30 Ejemplo de referencia 41: 4-{4-[Hidroxil(1,3-tiazol-2-il)metil]-2-nitrofenil}butanoato de etilo

Con sustitución de argón con enfriamiento con hielo, a una solución de 2-bromotiazol (370 mg) en THF (5 ml), se le añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropil magnesio - cloruro de litio (1,7 ml, solución de 1,3 mol/l de THF). La mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante una hora. A la solución de reacción, se añadió una
 35 solución de 4-(4-formil-2-nitrofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 7, 500 mg) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para
 40 obtener el compuesto del título (360 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,33 (hexano : acetato de etilo = 2:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,93-2,06, 2,39, 2,87-2,96, 3,56, 4,13, 6,13, 7,35, 7,39, 7,65, 7,76, 8,06.

45 Ejemplo de referencia 42: 4-{2-Nitro-4-[(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}butanoato de etilo

A una solución del compuesto (70 mg) producido en el Ejemplo de referencia 41 en 1,4-dioxano (1,5 ml), se le añadieron un reactivo de Lawesson (40 mg) y hexacarbonilmolibdeno (2,5 mg), y la mezcla resultante se calentó y agitó usando microondas a 170 $^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. La solución de reacción se purificó por cromatografía en
 50 columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (60 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,82 (hexano : acetato de etilo = 2:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26, 1,91-2,06, 2,38, 2,85-2,95, 4,14, 4,39, 7,25, 7,33, 7,48, 7,73, 7,87.

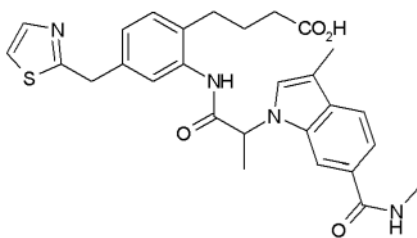
55

Ejemplo de referencia 43: 4-{2-Amino-4-[(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil}butanoato de etilo

A una solución del compuesto (60 mg) producido en el Ejemplo de referencia 42 en ácido acético (1 ml), se le añadió hierro (50 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de filtración a través de Celite (nombre comercial). El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (40 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,18 (hexano : acetato de etilo = 1:2);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,83-1,95, 2,39, 2,46-2,55, 3,87, 4,15, 4,23, 6,63, 6,65, 6,97, 7,19, 7,69.

Ejemplo 17: ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto del Ejemplo de referencia 43 en lugar del compuesto del Ejemplo de referencia 5 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,46 (diclorometano : metanol = 10:1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,56, 1,73, 2,06, 2,27, 2,32-2,68, 2,80, 4,24, 5,47, 7,08, 7,13, 7,29-7,33, 7,46, 7,49-7,56, 7,67, 8,10, 8,24-8,33, 9,60-9,68, 12,04.

Ejemplo 17-1:

El compuesto del Ejemplo 17 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 17-1(1): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 3,45 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 17-1(2): ácido 4-[2-({2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-(1,3-tiazol-2-il)metil]fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,03 (CHIRALPAK ID 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 44:Ejemplo de referencia 44(1): 4-{4-[Hidroxil(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-nitrofenil}butanoato de etiloEjemplo de referencia 44(2): 4-{4-[Hidroxil(4-yodo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-2-nitrofenil}butanoato de etilo

Con sustitución de argón, a una solución de 4-yodo-1-metilpirazol (600 mg) en THF (10 ml), se le añadió una solución de n-butilitio en hexano (1,8 ml, 1,6 mol/l) gota a gota a -78 °C durante cinco minutos. A la solución de reacción, se le añadió una solución de THF (10 ml) de 4-(4-formil-2-nitrofenil)butanoato de etilo (documento WO 2016/111347, Ejemplo de referencia 7, 700 mg) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 minutos. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas (el compuesto del Ejemplo de referencia 44(1): 170 mg, el compuesto del Ejemplo de referencia 44(2): 210 mg).

Ejemplo de referencia 44(1):

CCF: fR 0,07 (hexano : acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,27, 1,94-2,05, 2,39, 2,88-2,97, 3,87, 4,14, 5,88, 7,25, 7,36, 7,40, 7,57, 7,97.

Ejemplo de referencia 44(2):

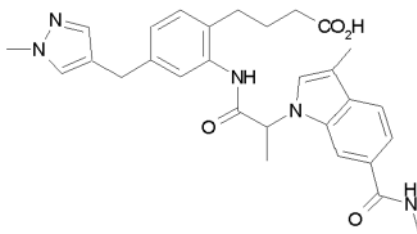
- 5 CCF: fR 0,59 (hexano : acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,15, 1,78-1,86, 2,32, 2,79-2,84, 3,67, 4,01, 6,02, 6,70, 7,42, 7,47-7,51, 7,87.

Ejemplo de referencia 45: 4-{2-Amino-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]fenil}butanoato de etilo

- 10 A una solución del compuesto (150 mg) producido en el Ejemplo de referencia 44(1) en ácido acético (2 ml)-metanol (2 ml), se le añadió Pd-C al 10 % (170 mg), la mezcla resultante se agitó en sustitución de hidrógeno a 50 °C durante dos horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice Yamazen NH) para obtener el compuesto del título (56 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 15 CCF: fR 0,74 (acetato de etilo);
RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,27, 1,83-1,95, 2,39, 2,45-2,54, 3,69, 3,80, 3,82, 4,15, 6,51, 6,55, 6,93, 7,11, 7,32.

- 20 Ejemplo 18: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]fenil}butanoico



- 25 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 45 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 5 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 30 CCF: fR 0,49 (diclorometano : metanol = 10:1);
RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,60-1,77, 2,29-2,58, 3,09, 3,78, 3,83, 5,78, 6,41-6,49, 6,86, 6,99, 7,12, 7,19-7,26, 7,32, 7,52, 7,63, 8,14, 8,88, 9,32.

Ejemplo 18-1:

- 35 El compuesto del Ejemplo 18 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 18-1(1): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]fenil}butanoico (primer pico)

- 40 Tiempo de retención de CFS (min): 8,69 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 18-1(2): ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]fenil}butanoico (segundo pico)

- 45 Tiempo de retención de CFS (min): 10,68 (CHIRALPAK ID 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 18-2: ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]fenil}butanoico

- 50 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 → Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 44(2) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 5 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,58 (diclorometano : metanol = 10:1);
RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,55, 1,73, 2,06, 2,27, 2,31-2,66, 2,80, 3,63, 3,93, 5,46, 5,94, 6,95, 7,11, 7,20, 7,24, 7,45,

7,48-7,56, 8,11, 8,24-8,32, 9,61, 12,03.

Ejemplo de referencia 46: 4-(4-[Hidroxil(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamidofenil}butanoato de etilo

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 → Ejemplo de referencia 6 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 44(1) en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 5 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27, 1,45-1,55, 1,91, 2,11-2,27, 2,37, 3,01, 3,82, 4,17, 5,44, 5,75, 6,26-6,38, 7,00-7,12, 7,21, 7,30-7,35, 7,37, 7,46, 7,59, 7,85-7,94, 8,00, 8,07.

Ejemplo 18-3: ácido 4-{4-[hidroxil(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino}fenil}butanoico

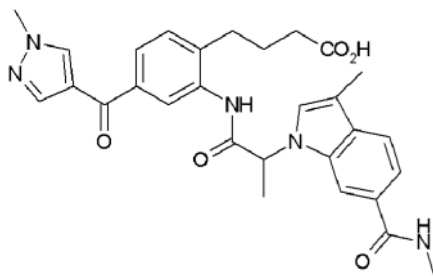
Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 46 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,50 (diclorometano : metanol = 10:1); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,48-1,64, 1,74, 2,05, 2,27, 2,33-2,55, 2,80, 3,72, 5,39-5,58, 7,08-7,20, 7,28-7,39, 7,43-7,57, 8,11, 8,22-8,34, 9,62, 12,03.

Ejemplo de referencia 47: 4-[2-{2-[3-Metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}-4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)fenil]butanoato de etilo

A una solución del compuesto (50 mg) producido en el Ejemplo de referencia 46 en diclorometano (4 ml), se le añadió dióxido de manganeso (115 mg), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y se concentró a presión reducida para obtener el residuo, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (50 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,35 (acetato de etilo); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,28, 1,48-1,65, 1,92, 2,14-2,34, 2,38, 3,02, 3,98, 4,19, 5,49, 6,22-6,35, 7,16-7,22, 7,26-7,30, 7,32-7,37, 7,41-7,47, 7,52-7,57, 7,58-7,64, 7,99- 8,09, 8,54.

Ejemplo 18-4: ácido 4-(2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]fenil}butanoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 47 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,48 (diclorometano : metanol = 10:1); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,63, 1,77, 2,13, 2,28, 2,33-2,67, 2,79, 3,88, 5,53, 7,36, 7,47-7,63, 7,83, 7,89, 8,12, 8,25-8,34, 9,81, 12,09.

Ejemplo 18-5:

El compuesto del Ejemplo 18-4 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 18-5(1): ácido 4-(2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]fenil}butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 8,10 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo 18-5(2): ácido 4-{2-([2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoilo]amino)-4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonilfenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 9,79 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 80:20).

Ejemplo de referencia 48: 4-(4-Formil-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido }fenil)butanoato de etilo

A una solución del compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo de referencia 6 en acetato de etilo (3 ml) y dimetilsulfóxido (3 ml), se le añadieron trietilamina (0,9 ml) y complejo piridina - trióxido de azufre (700 mg), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió isopropanol (1 ml) para que se inactivara. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo y hexano, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (500 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,50 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,29, 1,48-1,63, 1,92, 2,19-2,40, 3,02, 4,21, 5,54, 6,21-6,33, 7,22, 7,37, 7,44, 7,55-7,63, 8,05, 8,27, 8,63, 9,93.

Ejemplo de referencia 49: Clorhidrato de 4-[4-(hidrazinilmetil)-2-{2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido]fenil]butanoato de etilo

A una solución del compuesto (500 mg) producido en el Ejemplo de referencia 48 en diclorometano (10 ml), se le añadieron N-amino carbamato de terc-butilo (152 mg) y ácido acético (70 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución de reacción, se le añadió borohidruro de sodio triacetoxi (333 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A una solución del producto en bruto obtenido en acetato de etilo (20 ml)-DMF (4 ml), se le añadió Pd al 10 %-C (150 mg) y, después, la mezcla resultante se agitó en atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se sometió a filtración con Celite y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. Después, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y hexano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. A una solución del producto en bruto resultante en metanol (2 ml) - 1,4-dioxano (2 ml), se le añadió una solución de 1,4-dioxano en ácido clorhídrico (5 ml, 4 mol/l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado depositado se filtró para obtener el compuesto del título (280 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,50 (hexano : acetato de etilo =1:3);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,15, 1,51-1,63, 1,75, 2,03-2,15, 2,27, 2,41-2,58, 3,55, 4,01, 5,57, 7,12-7,22, 7,34-7,37, 7,45-7,59, 8,33, 8,36-8,46, 9,96.

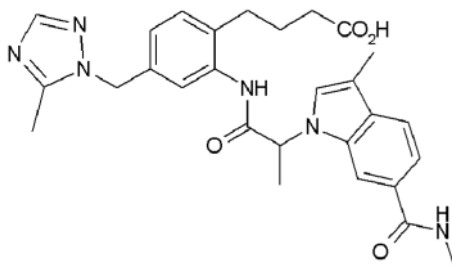
Ejemplo de referencia 50: 4-(2-{2-[3-Metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanamido}-4-[(5-metil-1H- 1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil)butanoato de etilo

A una solución de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanoamina (28 mg) en 1,4-dioxano (0,5 ml), se le añadió acetamida (15 mg) y se redujo la presión a 20 kPa (150 torr). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanoamina (35 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos adicionales. Después, la solución de reacción se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en ácido acético (1 ml), se le añadió el compuesto (100 mg) producido en el Ejemplo de referencia 49. El producto resultante se calentó usando microondas a 150 °C durante 45 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice NH) para obtener el compuesto del título (60 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,50 (acetato de etilo : metanol = 10:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,26, 1,38-1,53, 1,91, 2,08-2,24, 2,36, 2,42, 3,02, 4,17, 5,16-5,28, 5,47, 6,25-6,36, 6,76, 7,00, 7,33, 7,44, 7,59, 7,79, 7,90-8,11.

Ejemplo 19: ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil}amino)-4-[(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil]butanoico



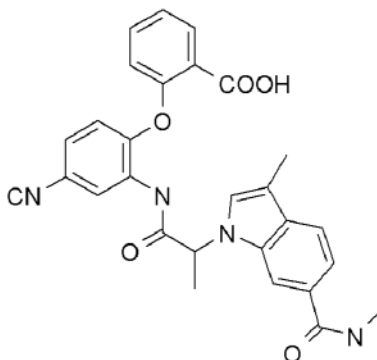
Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 50 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 16 para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. CCF: fR 0,51 (diclorometano : metanol = 10:1); RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 0,67-0,88, 1,55, 1,73, 1,82-1,94, 2,05, 2,27, 2,32-2,67, 2,80, 5,18, 5,46, 7,02, 7,16, 7,27, 7,46, 7,48-7,56, 8,11, 8,24-8,33, 8,37, 9,68, 12,03.

Ejemplo de referencia 51: 2-(4-Ciano-2-nitrofenoxi)benzoato de metilo

En un flujo de gas argón, una solución de salicilato de metilo (879 mg), 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (800 mg) y el carbonato de cesio (2,20 g) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante dos horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido de extracción con MTBE. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con solución de MTBE/hexano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,32 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 3,74, 6,78, 7,23, 7,45, 7,62-7,73, 8,08, 8,28.

Ejemplo 20: ácido 2-[4-ciano-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]propanoilamino]fenoxi]benzoico



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 51 para obtener el producto de amina correspondiente. Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo 3 usando el producto de amina obtenido en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, y usando el compuesto sintetizado en el Ejemplo de referencia 3 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11, para obtener el compuesto (49 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

LC: fR 0,41 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ^1H (CD_3OD): δ 1,85, 2,22, 2,90, 5,50, 6,68, 6,95, 7,26-7,38, 7,41-7,49, 7,57, 7,87-7,99, 8,52.

Ejemplo 21:

El compuesto del Ejemplo 20 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 21(1): ácido 2-[4-ciano-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]propanoilamino]fenoxi]benzoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,01 (CHIRALPAK IA 5 μm , 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 21(2): ácido 2-[4-ciano-2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]propanoilamino]fenoxi]benzoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 5,28 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 22: ácido 4-[2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]butanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 3 usando 2-bromobutirato de metilo en lugar de 2-bromopropionato de metilo para obtener el producto de ácido carboxílico correspondiente. Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo 3 usando el producto de ácido carboxílico obtenido en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11 para obtener el compuesto (58 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,31 (hexano : acetato de etilo = 1:3);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 0,85, 1,46-1,61, 1,91, 1,92-2,24, 2,25, 2,33- 2,42, 2,80, 5,12, 5,25, 6,96, 7,08-7,24, 7,42-7,55, 8,15, 8,28, 9,74, 12,01.

Ejemplo 23:

El compuesto del Ejemplo 22 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 23(1): ácido 4-[2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]butanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (primer pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 2,55 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo 23(2): ácido 4-[2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]butanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (segundo pico)

Tiempo de retención de CFS (min): 4,24 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30).

Ejemplo de referencia 52: N-metoxi-N,3-dimetil-1H-indol-6-carboxamida

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 usando clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en lugar de clorhidrato de metilamina para obtener el compuesto del título (920 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,33 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 2,34, 3,39, 3,58, 7,08, 7,48, 7,57, 7,78.

Ejemplo de referencia 53: 1-(3-metil-1H-indol-6-il)etan-1-ona

En un flujo de gas argón, a una solución del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 52 en THF anhidro (20 ml), se le añadió una solución de metil-litio en dietil éter (1,8 mol/l, 7,6 ml) gota a gota a -78 °C y de modo que la temperatura aumentara de -78 °C a -20 °C durante dos horas. A la solución de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con MTBE para obtener el compuesto del título (505 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,57 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CD₃OD): δ 2,32, 2,64, 7,23, 7,54, 7,68, 8,03.

Ejemplo 24: ácido 4-[2-[2-(6-acetil-3-metilindol-1-il)propanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 → Ejemplo de referencia 4 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 53 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 1 para obtener el producto de ácido carboxílico correspondiente. Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo de referencia 3 usando el producto de ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11 para obtener el compuesto (26 mg) de la presente invención que tenía valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,40 (diclorometano : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,67-1,81, 2,05, 2,33, 2,38-2,62, 2,75, 5,21, 5,82, 6,84, 7,03, 7,18, 7,34, 7,56, 7,68, 7,75,

8,26, 8,86, 9,32.

Ejemplo 25: ácido 4-[2-[2-(6-acetil-3-metilindol-1-il)propanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico

- 5 El compuesto del Ejemplo 24 se sometió a resolución óptica por CFS para obtener el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

Ejemplo 25(1): ácido 4-[2-[2-(6-acetil-3-metilindol-1-il)propanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (primer pico)

- 10 Tiempo de retención de CFS (min): 2,12 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30)

Ejemplo 25(2): ácido 4-[2-[2-(6-acetil-3-metilindol-1-il)propanoilamino]-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]butanoico (segundo pico)

- 15 Tiempo de retención de CFS (min): 5,88 (CHIRALPAK IA 5 µm, 20 mm x 250 (fabricada por Daicel Corporation); dióxido de carbono : metanol = 70:30)

- 20 Ejemplo de referencia 54: Ácido 4-[4-[metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil]-2-nitrofenil]butanoico etílico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 36 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, y usando clorhidrato de N,1-dimetil-1H-pirazol-4-amina en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11 para obtener el compuesto del título (750 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,29 (hexano : acetato de etilo = 1:4);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,27, 1,85-2,10, 2,23-2,49, 2,73-3,06, 3,40, 3,62-4,02, 4,13, 7,10-7,35, 7,40-7,73, 7,83-8,09.

- 30 Ejemplo 26: ácido 4-[2-[2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)indol-1-il]propanoilamino]-4-[metil-(1-metilpirazol-4-il)carbamoil]fenil]butanoico

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 54 para obtener el producto de amina correspondiente. Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 14 → Ejemplo 3 usando el producto de amina resultante en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 13, y usando el compuesto producido en el Ejemplo de referencia 3 en lugar del compuesto producido en el Ejemplo de referencia 11 para obtener el compuesto (72 mg) de la presente invención que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: fR 0,41 (cloroformo : metanol = 9:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,56-1,86, 2,32, 2,35-2,67, 3,08, 3,38, 3,61-4,06, 5,78, 6,47, 6,85-7,26, 7,52, 7,62, 7,99-8,50, 8,87, 9,21-9,69.

Ejemplos de experimentos farmacológicos:

- 45 Ejemplo de experimento farmacológico 1: Experimento de medición de la actividad antagonista de EP₄ usando células que expresan el subtipo de receptor prostanoide

Se prepararon células CHO que expresaban subtipos de receptores EP₄ humanos de acuerdo con los métodos de Nishigaki *et al.* (Bibliografía no de patente 4), y se usaron para el experimento. Las células cultivadas hasta la subconfluencia se separaron y se suspendieron en un medio de ensayo (MEM que contenía IBMX 1 mmol/l, HSA al 1 %) de manera que se alcanzara una concentración de 1x10⁶ células/ml. Para la reacción, se añadió PGE₂ a la suspensión celular (25 µl) en una concentración final de 10 nmol/l, sola o como solución de 25 µl de PGE₂ que contenía el compuesto de ensayo. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la cantidad de AMPc en las células se cuantificó de acuerdo con el método de las descripciones del kit de ensayo de AMPc (CISBIO).

Nótese en el presente documento que el efecto antagonista (valor de CI₅₀) del compuesto de ensayo se calculó como un valor que representa una tasa de inhibición frente a una reacción con PGE₂ sola a 10 nM, una concentración que produce un efecto productor de AMPc submáximo.

El experimento farmacológico anterior demostró que los presentes compuestos tenían una fuerte actividad antagonista del receptor EP₄. Como ejemplos, la Tabla 1 muestra los valores de CI₅₀ de algunos de los presentes compuestos. Por otro lado, la actividad antagonista del receptor EP₄ del compuesto del Ejemplo 2-24 descrito en la Bibliografía de patente 3, es decir, el ácido 4-[4-ciano-2-[2-(indol-3-il)propanoilamino]fenil]butanoico fue 0,36 µM.

[Tabla 1]

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ (µM) de actividad antagonista de EP ₄	N.º de ejemplo	Cl ₅₀ (µM) de actividad antagonista de EP ₄
1	0,027	8-13(2)	0,0063
1-5	0,0049	8-17(2)	0,0086
1-14	0,0033	9-1(2)	0,0046
2	0,039	9-5(2)	0,0022
2-6(2)	0,0012	10-1(2)	0,0037
2-18	0,0055	11-1(2)	0,0013
2-27(4)	0,0018	11-3(2)	0,0027
3-3(2)	0,0009	11-7(2)	0,0016
3-5(2)	0,0021	11-8	0,004
3-7(2)	0,0017	11-11(2)	0,002
3-9(2)	0,0007	11-15(2)	0,0019
3-11(2)	0,0046	11-23(2)	0,0065
3-20(2)	0,0014	11-25(2)	0,00057
4-1(2)	0,0025	11-30(2)	0,012
4-8(2)	0,0027	12-1(2)	0,0016
6-5(1)	0,0027	13	0,00079
7-1(2)	0,0033	15-1(2)	0,0064
7-3(2)	0,0015	18-3	0,0062
8-3(2)	0,0048	18-5(2)	0,0032
8-9(2)	0,0033		

Ejemplo de experimento farmacológico 2: Experimento de medición de la actividad de unión de EP₃ usando células que expresan el subtipo de receptor prostanóide

- 5 A cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se le pusieron 10 µl de un medio (sulfóxido de dimetilo; DMSO) que se habían diluido 10 veces con una solución de tampón de ensayo (KH₂PO₄ 10 mmol/l-KOH que contenía EDTA 1 mmol/l, Mg²⁺ 10 mmol/l y NaCl 100 mmol/l, pH6,0) o una solución en DMSO de un compuesto de ensayo (concentración final de DMSO: 0,5 %), 90 µl de solución de tampón de ensayo, 50 µl de [³H]-PGE₂ 10 nmol/l (concentración final: 2,5 nmol/l) y 50 µl de fracción de membrana celular que expresaba receptor EP₃ humano (fabricada por Millipore)
- 10 (masa de proteínas de membrana: 2,5 µg), y se sometieron a incubación a temperatura ambiente. En el grupo de unión inespecífica, en lugar del medio, se añadieron 2 mmol/l de PGE₂ (concentración final de PGE₂: 10 µmol/l). Después de 60 minutos, una fracción de membrana se sometió a filtración por succión usando un recogedor de células, y se recogió en una placa de fibra de vidrio (GFB) (en lo sucesivo en el presente documento, "placa de filtro") que se había humedecido con una solución de tampón de lavado (KH₂PO₄ 10 mmol/l-KOH que contenía NaCl 100 mmol/l, pH6,0) con antelación. Además, se repitió dos veces la operación de añadir aproximadamente 0,2 ml de la solución de tampón de lavado a la placa de 96 pocillos después de la filtración por succión, y se recogieron las fracciones de membrana restantes. La placa de filtro se lavó dos veces con 150 ml de solución tampón de lavado y, después, se secó a 50 °C a 60 °C durante aproximadamente 60 minutos. Después se fijó una junta posterior accesoria a la superficie inferior de la placa de filtro, se añadieron aproximadamente 50 µl por pocillo de cóctel de centelleo líquido a la placa de filtro y se fijó una lámina de sellado a la superficie superior de la placa de filtro. La placa de filtro se agitó y, después, se midió la radiactividad (rpm) de la placa de filtro usando un contador de centelleo de microplacas. La cantidad de unión específica de [³H]-PGE₂ al receptor EP₃ se calculó restando la radiactividad del grupo de unión inespecífica de la radiactividad distinta de la radiactividad del grupo de unión inespecífica. La tasa de inhibición por el compuesto de ensayo se calculó a partir de la cantidad de unión específica de [³H]-PGE₂ en un grupo de medio y en el grupo del compuesto de la presente invención, un valor de K_i (constante de disociación del compuesto de ensayo) se calculó a partir del valor de Cl₅₀ estimado (la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50 % con respecto a la cantidad de unión específica del grupo de medio) de acuerdo con la fórmula siguiente.

$$K_i = Cl_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

30

[L]*: concentración de [³H]-PGE₂ (2,5 nmol/l)
K_d: constante de disociación de [³H]-PGE₂

35

Nótese en el presente documento que el valor de K_d de [³H]-PGE₂ se estimó a partir de un análisis por regresión no lineal calculando una cantidad de unión específica en el momento en que se añadió [³H]-PGE₂ que tenía diversas concentraciones de acuerdo con el método anterior. Como resultado, se demostró que el compuesto de la presente invención tenía una actividad de unión débil con respecto al receptor EP₃, y era un antagonista selectivo del receptor EP₄. Algunos resultados de medición del compuesto de la presente invención se muestran en la Tabla 2. Nótese en el

presente documento que las actividades de unión con respecto a los receptores EP1 y EP2 pueden medirse mediante el mismo método que el experimento de medición de la actividad de unión a EP3.

[Tabla 2]

N.º de ejemplo	Ki de actividad de unión a EP ₃ (µM)
1	>10
3-9(2)	0,41
8-3(2)	1,5
8-13(2)	1,6
11-15(2)	2,3
18-5(2)	0,12

5

[Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación

- 10 Los siguientes componentes se mezclaron y comprimieron usando un método habitual para obtener 10.000 comprimidos que contenían 10 mg del componente activo por comprimido. ácido 4-{4-[(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico 100 g

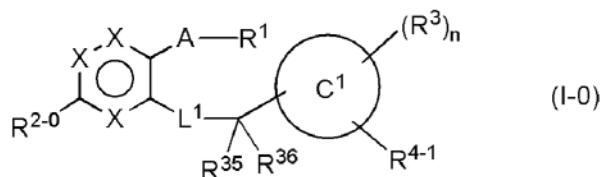
- 15 Carboximetilcelulosa de calcio (disgregante): 20 g
 Estearato de magnesio (lubricante): 10 g
 Celulosa microcristalina: 870 g

[Aplicabilidad industrial]

- 20 Un compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista con respecto a un receptor EP₄, y es eficaz para prevenir y/o tratar enfermedades provocadas por la activación de un receptor EP₄.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I-0), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R¹ representa COOR⁵, tetrazol, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶, CONHSO₂R⁷, SO₂NHCOR⁸ o ácido hidroxámico, R⁵ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o bencilo, R⁶, R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente alquilo C1-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-4, bencilo, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, cada uno independientemente puede estar sustituido con 1 a 5 R⁹, R⁹ representa un átomo de halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4 o ciano, cuando hay presentes dos o más R⁹, una pluralidad de R⁹ pueden ser iguales o diferentes entre sí, alquilo C1-4, alcoxi C1-4 y alquiltio C1-4 en R⁹ pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, A representa alquilenilo C1-5, alquenilenilo C2-5, alquinilenilo C2-5, -(alquilen C1-3)-G¹-(alquilen C1-3)-, -G¹-(alquilen C1-5)-, -(alquilen C1-3)-(anillo aromático de 5 a 6 miembros)- o -G¹-(anillo aromático de 5 a 6 miembros)-, G¹ representa -O-, -S- o -NR¹⁰-, R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, A puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y el sustituyente se selecciona de un átomo de halógeno o alquilo C1-4, X es CR²⁻² o N, cada X puede ser igual o diferente entre sí, R²⁻⁰ representa R², en donde R² representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto (-SH), carboxilo, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -C(O)R¹⁰¹, -SO₂R¹⁰², -CONR¹⁰³R¹⁰⁴, -NR¹⁰⁵C(O)R¹⁰⁶, -NR¹⁰⁷SO₂R¹⁰⁸, -SO₂NR¹⁰⁹R¹¹⁰, -NR¹¹¹R¹¹² o -L³-R¹¹, R²⁻² representa un átomo de hidrógeno o R², en donde R² representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto (-SH), carboxilo, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -C(O)R¹⁰¹, -SO₂R¹⁰², -CONR¹⁰³R¹⁰⁴, -NR¹⁰⁵C(O)R¹⁰⁶, -NR¹⁰⁷SO₂R¹⁰⁸, -SO₂NR¹⁰⁹R¹¹⁰, -NR¹¹¹R¹¹² o -L³-R¹¹, cuando hay presente una pluralidad de R²⁻², los R²⁻² pueden ser iguales o diferentes entre sí, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹ y R¹¹² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R², R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³, R¹⁰⁴, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶, R¹⁰⁷, R¹⁰⁸, R¹⁰⁹, R¹¹⁰, R¹¹¹ y R¹¹² pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, -NR¹¹³R¹¹⁴, un anillo de carbono C3-10, -G²-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G²-(heterociclo de 3 a 10 miembros), G² representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR¹¹⁵-, R¹¹³, R¹¹⁴ y R¹¹⁵ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, L³ representa un enlace, -CR¹²R¹³-, -O-, -CR¹⁴(OR¹⁵)-, -C(O)-, -NR¹⁶-, -CR¹⁷R¹⁸O-, -CR¹⁹R²⁰NR²¹-, -CR²²R²³NR²⁴CO-, -C(O)NR²⁵- o -S(O)_s-, s representa un número entero de 0 a 2, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ y R²⁵ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4, R¹¹ representa un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 R²⁶, R²⁶ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un mercapto, oxo, tioxo, -NR²⁷R²⁸, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, -SO₂NR²⁹R³⁰, un anillo de carbono C3-10, un -G³-(anillo de carbono C3-10), heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G³-(heterociclo de 3 a 10 miembros), G³ representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR³¹-, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, acilo C2-5, un anillo de carbono C3-10, un -G³-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G³-(heterociclo de 3 a 10 miembros) en R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³¹ pueden estar sustituidos con un átomo de halógeno, cuando hay presente una pluralidad de R²⁶, pueden ser iguales o diferentes entre sí, respectivamente, p representa un número entero de 1 a 4, cuando p es dos o más, una pluralidad de R² pueden ser iguales o diferentes entre sí,

L¹ representa -NR³³CO-

R³³ representa un átomo de hidrógeno, o alquilo C1-4,

R³⁵ y R³⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-4,

el alquilo C1-4 en R³⁵ y R³⁶ puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,

R³⁵ y R³⁶ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de carbono saturado C3-8,

el anillo C1 representa un anillo de carbono aromático C9-10 bicíclico o un heterociclo aromático de 9 a 10 miembros bicíclico, R³ representa un átomo de halógeno, nitro, ciano, un grupo hidroxilo, mercapto, oxo, tioxo, carboxilo, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado

C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, -C(O)R²⁰¹, -SO₂R²⁰², -CONR²⁰³R²⁰⁴, -NR²⁰⁵C(O)R²⁰⁶, NR²⁰⁷SO₂R²⁰⁸, -SO₂NR²⁰⁹R²¹⁰ o -NR²¹¹R²¹²,

R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹ y R²¹², representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, alcoxi C1-4, alquiltio C1-4, un anillo de carbono saturado C3-8, un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R³,

R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷, R²⁰⁸, R²⁰⁹, R²¹⁰, R²¹¹ y R²¹², pueden estar sustituidos cada uno independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, alquiltio

C1-4, -NR³⁷R³⁸, un anillo de carbono C3-10, un -G⁴-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un -G⁴-(heterociclo de 3 a 10 miembros),

G⁴ representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR¹¹⁵-,

R³⁷ y R³⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

R³ puede estar unido a R³⁵ o R³⁶ para formar un anillo de carbono C3-6,

n representa un número entero de 0 a 5,

cuando n es dos o más, una pluralidad de R³ pueden ser iguales o diferentes entre sí,

R⁴⁻¹ representa -CONR⁴¹R⁴² o -C(O)R⁴⁵⁻¹,

R⁴⁵⁻¹ representa alquilo C1-6, alqueno C2-6 o alquino C2-6,

R⁴¹ y R⁴² representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros,

alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, un anillo de carbono C3-10 y un heterociclo de 3 a 10 miembros en R⁴¹ y R⁴² puede estar sustituido con 1 a 6 R⁵⁰,

R⁵⁰ representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, -NR⁵¹R⁵², alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, anillo de carbono C3-10, -G⁶-(anillo de carbono C3-10), un heterociclo de 3 a 10 miembros o un

-G⁶-(heterociclo de 3 a 10 miembros),

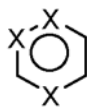
cuando hay presentes dos o más R⁵⁰, los R⁵⁰ pueden ser iguales o diferentes entre sí,

G⁶ representa -CH₂-, -O-, -S- o -NR⁵³-,

R⁵¹, R⁵² y R⁵³, representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-4 o acilo C2-5,

R⁴¹ y R⁴² pueden formar cada uno independientemente un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros junto con átomos de nitrógeno unidos al mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo



es benceno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo C¹ es indol.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L¹ es -NHCO-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

(1) ácido 4-{4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]fenil}butanoico,

(2) ácido 4-[2-[(2-[3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-{[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenil]butanoico,

(3) ácido 4-{2-[(2-[6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(4) ácido 4-{2-[(2-[3-metil-6-(propilcarbamoil)-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(5) ácido 4-{2-[(2-[6-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il]propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico.

il)metil]fenil}butanoico,

(6) ácido 4-{2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(7) ácido 4-{2-[(2-{6-(dimetilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(8) ácido 4-{2-[(2-{6-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(9) ácido 4-{4-[(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(10) ácido 4-{4-[(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(11) ácido 4-{4-[(4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(12) ácido 4-{2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(13) ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(14) ácido 4-{2-[(2-{3-metil-5-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(15) ácido 4-{2-[(2-{5-(isopropilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(16) ácido 4-{2-[(2-{5-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(17) ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(18) ácido 4-{2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(19) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(20) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-(etilcarbamoil)-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(21) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(22) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-metil-6-[(2-metil-2-propanil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(23) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{6-[(2-metoxietil)carbamoil]-3-metil-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(24) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(25) ácido 4-{4-ciano-2-[(2-{3-ciclopropil-6-[(2-metoxietil)carbamoil]-1H-indol-1-il}propanoil)amino]fenil}butanoico,

(26) ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil}butanoico,

(27) ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-fenoxifenil}butanoico, o

(28) ácido 4-{2-[(2-{3-metil-6-(metilcarbamoil)-1H-indol-1-il}propanoil)amino]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I-0) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

7. Un agente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por la activación del receptor EP₄, que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

8. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad provocada por la activación del receptor EP₄ es una enfermedad ósea, un cáncer, una enfermedad granulomatosa sistémica, una enfermedad inmunitaria, una enfermedad alérgica, dermatitis atópica, asma, piorrea alveolar, gingivitis, periodontitis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Kawasaki, quemadura, fallo multiorgánico, cefalea crónica, dolor, vasculitis, incompetencia venosa, venas varicosas, aneurisma, aneurisma de la aorta, fístula anal, diabetes insípida, estrés, endometriosis, adenomiosis uterina, conducto arterioso persistente en neonatos o coleditiasis.

9. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de intestino grueso, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, melanoma maligno uveal, timoma, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer duodenal, cáncer hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de piel, tumor óseo maligno, sarcoma de tejidos blandos, condrosarcoma, leucemia, síndrome mielodisplásico o mieloma múltiple.

10. Un medicamento que comprende una combinación de un compuesto representado por la fórmula general (I-0) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno o más agentes seleccionados de un agente alquilante, antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, preparaciones de origen vegetal, hormonas, compuestos de platino, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de cinasas, un anticuerpo

anti-CD 20, un anticuerpo anti-HER2, un anticuerpo anti-EGFR, un anticuerpo anti-VEGF, inhibidores del proteosoma, Inhibidores de HDAC, inhibidores de puntos de control inmunitarios e inmunomoduladores.

5 11. Un compuesto representado por la fórmula general (I-0) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad provocada por la activación de un receptor EP₄.

10 12. Uso del compuesto representado por la fórmula general (I-0) como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir un agente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad provocada por la activación de un receptor EP₄.