Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA716737

1/4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
OK
RGT

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09-20352

54. TÍTULO **"COMPUESTOS DE INDOL"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/12**

71. SOLICITANTE **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 2

(FORMA P 10)

Tel. Poder Cesión
07-03-2009 No Pago Exam. Fondo

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-020352- -00000-0000
Fecha: 2009-02-27 16:50:05 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1058

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 320 Bent Street, Cambridge, MA 02141, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: TALLEY, John Jeffrey; SPROTT, Kevin; PEARSON, James Philip; MILNE, G. Todd; SCHAIRER, Wayne; YANG, Jane; KIM, Charles; BARDEN, Timothy; LUNDRIGAN, Regina; MERMERIAN, Ara y CURRIE, Mark G. Dirección: 96 North Street, Somerville, MA 02144; 67 Monument Ave., Apt 2, Boston, MA 02129; 14 Gray Street, Cambridge, MA 02138; 169 Mason Terrace, Brookline, MA 02446; 135 Milk Street, Westboro, MA 01581; 104 Burroughs Road, Boxborough, MA 01719; 199 Prospect Street, Apt. 1, Cambridge, MA 02139; 19 Intervale Road, Salem, MA 01970; 14 Salem St. Ave., Charlestown, MA 02129; 51 Hillside Road, Watertown, MA 02472-1444 y 18 Hall Avenue, Sterling, MA 01564. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/075332 Fecha: 07/08/07

Publicación Internacional No. WO 2008/019357 A3 Fecha: 14/02/08

⑥ Título (54) "COMPUESTOS DE INDOL" (Ver folio 1063 reverso)

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/12

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

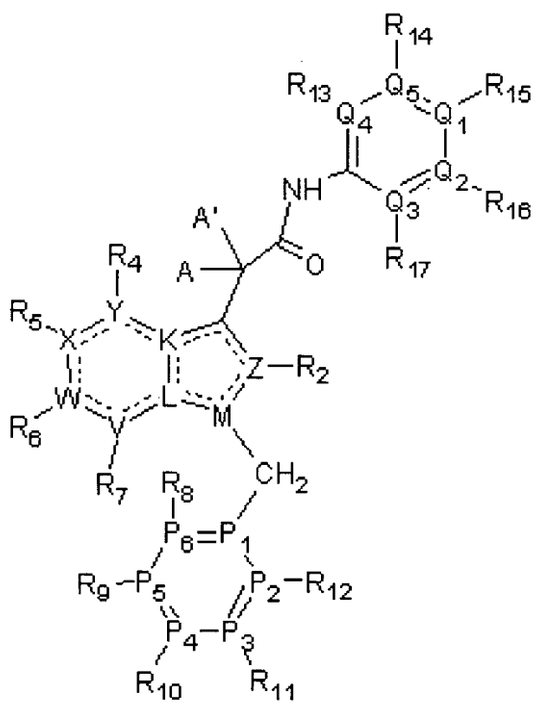
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	07/08/06	60/836,108
US	18/12/06	60/875,792
US	20/06/07	60/945,306

⑨ Comprobante de Pago No. 09-8,270 **Fecha:** 3 de Febrero de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional. y documento de notificación de registro de cambio de nombre del solicitante MICROBIA, INC. a IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



Formula A

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-020352- -00000-0000
Fecha: 2009-02-27 16:50:05 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1058

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,270
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10530343	03/02/2009	5,640,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-02-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TALLEY, John Jeffrey; SPROTT, Kevin; PEARSON, James Philip; MILNE, G. Todd; SCHAIRER, Wayne; YANG, Jane; KIM, Charles; BARDEN, Timothy; LUNDRIGAN, Regina; MERMERIAN, Ara y CURRIE, Mark G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/836,108	07-08-06	US
	60/875,792	18-12-06	US
	60/945,306	20-06-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 07-08-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/075332***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***14-02-08***
N° publicación: ***WO 2008/019357 A3***

(54) Titulo: **COMPUESTOS DE INDOL**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-02-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/12

(71) Solicitante(s): **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TALLEY, John Jeffrey; SPROTT, Kevin; PEARSON, James Philip; MILNE, G. Todd; SCHAIRER, Wayne; YANG, Jane; KIM, Charles; BARDEN, Timothy; LUNDRIGAN, Regina; MERMERIAN, Ara y CURRIE, Mark G.

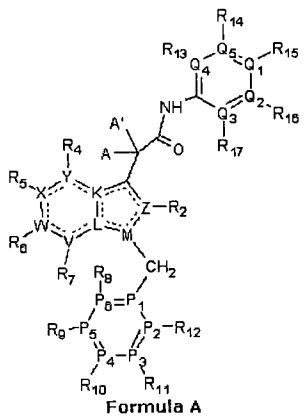
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/836,108	07-08-06	US
	60/875,792	18-12-06	US
	60/945,306	20-06-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 07-08-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/075332***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***14-02-08***
No. Publicación : ***WO 2008/019357 A3***


Formula A

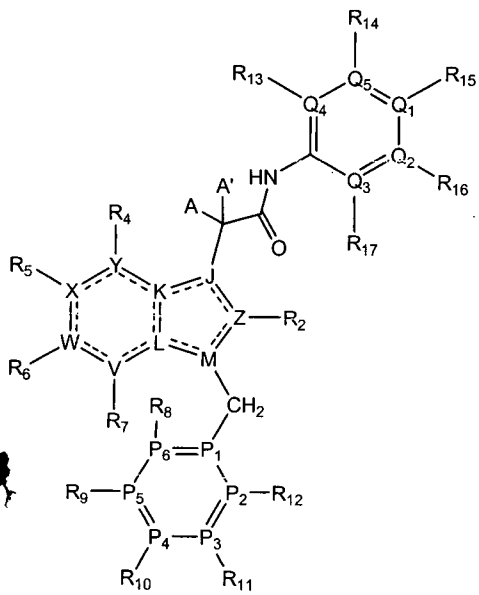
(54) Titulo:

COMPUESTOS DE INDOL

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto que tiene la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula A

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L y M son, de modo independiente, N o C;

cada uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N o C;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son, de modo independiente, N o C;

A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido, de modo independiente, o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o =$NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente;

indica un enlace doble o simple;

R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, –CN, –C(O)OH, un ciclopropilo opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1–C_3;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a N está ausente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a N está ausente;

cuando Q_5 es C, R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_5 es N, R_{14} está ausente;

cuando Q_2 es C, R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_2 es N, R_{16} está ausente;

cuando Q_1 es C, R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente

sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, –C(O)NR_aR_b o –NR_aR_b, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_1 es N, R_{15} está ausente;

cuando Q_4 es C, R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, –NO_2, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, –C(O)NR_aR_b o –NR_aR_b, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_4 es N, R_{13} está ausente;

cuando Q_3 es C, R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, –NO_2, –CN, –C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1–C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, –C(O)NR_aR_b o –NR_aR_b, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3–C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

y

cuando Q_3 es N, R_{17} está ausente,

con las siguientes condiciones:

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_{15} no es C(O)NH_2 y R_{10} no es Cl;

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} no son todos H y R_{13} y R_{17} no son ambos metilo; y

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} no son todos H.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ANITA MEIKLEJOHN
FISH & RICHARDSON P.C.
P.O. BOX 1022
MINNEAPOLIS, MN 55440-1022

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing *(day/month/year)* 07 MAY 2008
Applicant's or agent's file reference 14184-072	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US07/75332	International filing date *(day/month/year)* 07 August 2007 (07.08.2007)
Applicant MICROBIA	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer: Patricia L. Morris Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

Se retran todos los extractos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 14184-072	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US07/75332	International filing date (*day/month/year*) 07 August 2007 (07.08.2007)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 07 August 2006 (07.08.2006)
Applicant MICROBIA		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      ☒ the international application in the language in which it was filed.
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 Rule 43.6 *bis(a)*
   c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)
4. With regard to the **title**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/75332

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-29 and 31-502
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/75332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **C07D 401/12**(2006.01)

USPC: 546/277.4
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 546/277.4

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,460,777 A (RENFROE et al) 17 July 1984 (17.07.1984), see entire document.	30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 April 2008 (29.04.2008)

Date of mailing of the international search report
07 MAY 2008

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Patricia L. Morris
Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/75332

Continuation of Box II Reason 2:
In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations plus the proviso clauses (claim 1), make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. Further, the compounds recited in the claims do not belong to a recognized class of compounds since every variable in the structure varies. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 30, i.e., compound no. 9 recited in the table in figure 1.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 February 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/019357 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/075332

(22) International Filing Date: 7 August 2007 (07.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/836,108	7 August 2006 (07.08.2006)	US
60/875,792	18 December 2006 (18.12.2006)	US
60/945,306	20 June 2007 (20.06.2007)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MICROBIA, INC.** [US/US]; 320 Bent Street, Cambridge, MA 02141 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TALLEY, John Jeffrey** [US/US]; 96 North Street, Somerville, MA 02144 (US). **SPROTT, Kevin** [US/US]; 67 Monument Ave., Apt 2, Boston, MA 02129 (US). **PEARSON, James Philip** [US/US]; 14 Gray Street, Cambridge, MA 02138 (US). **MILNE, G. Todd** [US/US]; 169 Mason Terrace, Brookline, MA 02446 (US). **SCHAIRER, Wayne** [US/US]; 135 Milk Street, Westboro, MA 01581 (US). **YANG, Jane** [CN/US]; 104 Burroughs Road, Boxborough, MA 01719 (US). **KIM, Charles** [US/US]; 199 Prospect Street, Apt. 1, Cambridge, MA 02139 (US). **BARDEN, Timothy** [US/US]; 19 Intervale Road, Salem, MA 01970 (US). **LUNDRIGAN, Regina** [US/US]; 14 Salem St. Ave., Charlestown, MA 02129 (US). **MERMERIAN, Ara** [US/US]; 51 Hillside Road, Watertown, MA 02472-1444 (US). **CURRIE, Mark G.** [US/US]; 18 Hall Avenue, Sterling, MA 01564 (US).

(74) Agent: **MEIKLEJOHN, Anita**; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
21 August 2008

(54) Title: INDOLE COMPOUNDS

(57) Abstract: Indole derivatives that are useful for treating pain, inflammation and other conditions are described. Certain of the compounds are benzyl derivatives and others are benzoyl derivatives. The compounds are substituted at least at the 3 position of the indole.

WO 2008/019357 A3

Copy for (RO-US) 37 PCT/US2007/075332

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

MEIKLEJOHN, Anita
Fish & Richardson P.C.
P.O. Box 1022
Minneapolis, MN 55440-1022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
09 February 2009 (09.02.2009)

Applicant's or agent's file reference
14184-072WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/075332

International filing date *(day/month/year)*
07 August 2007 (07.08.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MICROBIA, INC.
320 Bent Street
Cambridge, MA 02141
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 617-542-5070
Facsimile No.: 877-769-7945
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.
320 Bent Street
Cambridge, MA 02141
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.: 617-542-5070
Facsimile No.: 877-769-7945
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Nyberg Henrik
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ANITA MEIKLEJOHN
FISH & RICHARDSON P.C.
P.O. BOX 1022
MINNEAPOLIS, MN 55440-1022

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	07 MAY 2008
Applicant's or agent's file reference 14184-072	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US07/75332	07 August 2007 (07.08.2007)	07 August 2006 (07.08.2006)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC: C07D 401/12(2006.01)
USPC: 546/277.4

Applicant

MICROBIA

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I — Basis of the opinion
- ☐ Box No. II — Priority
- ☒ Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV — Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V — Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI — Certain documents cited
- ☐ Box No. VII — Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII — Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(*b*) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	29 April 2008 (29.04.2008)	Patricia L. Morris Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/75332

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed.

☐ filed together with the international application in electronic form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/75332

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-29 and 31-502

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-29 and 31-502 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Please See Continuation Sheet

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/75332

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 30	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 30	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 30	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claim 30 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compound.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/75332

Supplemental Box
In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Section III. Non-establishment of opinion (description/claims/drawings unclear)
In these claims, the numerous variables and their voluminous, complex meanings and their seemingly endless permutations plus the proviso clauses (claim 1), make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. Further, the compounds recited in the claims do not belong to a recognized class of compounds since every variable in the structure varies. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be made on the first discernable invention of claim 30, i.e., compound no. 9 recited in the table in figure 1.

COMPUESTOS DE INDOL

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se describen derivados de indol que son de utilidad para tratar dolor, inflamación y otras condiciones. Algunos de los compuestos son derivados de bencilo y otros son derivados de benzoílo. Los compuestos están sustituidos al menos en la posición 3 del indol.

COMPUESTOS DE INDOL

INFORMACIÓN DE SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense No. 60/836.108, presentada el 7 de agosto de 2006; solicitud provisional estadounidense No. 60/875.792, presentada el 18 de diciembre de 2006; y solicitud provisional estadounidense N.° 60/945.306, presentada el 20 de junio de 2007, todas las cuales se incorporan en la presente a modo de referencia.

ANTECEDENTES

Inhibidores de Cox

Las ciclooxigenasas juegan un papel esencial en la síntesis de la prostaglandina. La ciclooxigenasa-1 (COX-1) es constitutiva y de vida relativamente larga, mientras que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es inducible y de vida relativamente corta. Se cree que la COX-1 es responsable de mantener la producción de prostaglandina de nivel basal, que es importante para la función renal y gastrointestinal. La COX-2 es inducida por ciertos agentes inflamatorios, hormonas, factores del crecimiento, citoquinas y otros agentes. La COX-2 juega un papel significativo en la síntesis de prostaglandina en las células inflamatorias tales como macrófagos y monocitos, y la producción de prostaglandina asociada con la inducción de COX-2 puede tener un efecto perjudicial en el cuerpo. En consecuencia, para reducir la inflamación indeseada y tratar ciertas otras condiciones, puede ser deseable inhibir la actividad de la COX-2 sin inhibir la actividad de la COX-1 en forma significativa.

Muchas drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAID,

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) inhiben tanto la COX-1 como la COX-2. Estos inhibidores no selectivos incluyen indometacina (Shen y otros, 1963 *J Am Chem Soc* 85:4881; 4-ácido clorobenzoil-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético). Es deseable identificar las NSAID que inhiben la actividad de COX-2, pero no inhiben la actividad COX-1 en forma significativa a niveles fisiológicos donde la actividad de la COX-2 es inhibida en forma significativa. Se espera que dichos inhibidores selectivos tengan propiedades deseables anti-inflamatorias, antipiréticas y analgésicas asociadas con las NSAID, y al mismo tiempo posean toxicidad renal o gastrointestinal reducida, o cero toxicidad.

Después de la administración de indometacina, el compuesto original inalterado, el metabolito de desmetilo (O-desmetilindometacina; (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético), el metabolito de desbenzoílo (N-desclorobenzoilindometacina; ácido (5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)acético) y el metabolito de desmetil-desbenzoílo (O-desmeti-N-desclorobenzoilindometacina; ácido (5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)acético) se puede encontrar en el plasma en cantidades significativas (Strachman y otros, 1964 *J Am Chem Soc* 8:799; Helleberg 1981 *Clin Pharmacokinet* 6:245), todos en una forma no conjugada (Harman y otros, 1964 *J Pharmocol Exp Therap* 143:215). Se ha informado que todos estos tres metabolitos carecen de actividad anti-inflamatoria (Helleberg 1981 *Clin Pharmacokine*. 6:245 y Duggan y otros, 1972 *Pharmacol and Exp Ther* 181:562), aunque también se ha informado que el desmetil metabolito tiene habilidad para inhibir la síntesis de prostaglandina (Shen y otros, 1977 *Adv Drug Res* 12:90).

Los derivados de indometacina en los que el grupo

benzoílo ha sido reemplazado por un grupo 4-bromobencilo o la cadena lateral de ácido acético ha sido extendida, exhiben mayor selectividad para la inhibición de la COX-2 relativa a la COX-1 (Black y otros, 1996 *Bioorganic & Medicinal Chem Lett* 6:725 y Black y otros, 1997 *Advances in Experimental Medicine and Biology* 407:73). Asimismo, se ha demostrado la metodología de síntesis para la preparación de análogos de indometacina, algunos de los cuales no inhiben las ciclooxigenasas (Touhey y otros, 2002 *Eur J Cancer* 38:1661).

Inhibidores de FAAH

Se conoce que muchas amidas de ácido graso tienen actividad analgésica. Un número de amidas de ácido graso (por ejemplo, aminoácidos de araquidonilo y anandamida) inducen analgesia en modelos animales de dolor (ver, por ejemplo, Walker y otros, 1999 *Proc Natl Acad Sci* 96:12198, Fride y Mechoulam 1993 Eur *J Pharmacol* 231:313). La anandamida y ciertas otras amidas de ácido graso (por ejemplo, N-palmitoil etanolamina, N-oleoil etanolamida, oleamida, 2-araquindonilglicerol) son clivadas e inactivadas por amidohidrolasa de ácido graso (FAAH, *Fatty Acid Amide Hydrolase*), una proteína de membrana integral (Deutsch y otros, 2003 *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:201; y Cravatt y Lichtman 2003 *Current Opinion in Chemical Biology* 7:469).

Un parálogo de FAAH humana, denominado FAAH-2, fue identificado recientemente (Wei y otros, 2006 *J Biol Chem* 281:36569). La FAAH-2 fue identifica en múltiples primates, marsupiales, y vertebrados de descendencia más lejana, pero no en un número de mamíferos placentarios inferiores, con inclusión de ratones y ratas. Las dos enzimas FAAH humanas

comparten 20% de identidad de secuencia e hidrolizan substratos de amida de ácido graso primaria (por ejemplo, oleamida) a razones similares, mientras que la FAAH (a veces denominada FAAH-1) exhibe mayor actividad con N-acil etanolaminas (por ejemplo, anandamida) y N-aciltaurina. Wei y otros, informan que tanto la FAAH como la FAAH-2 son sensibles a las clases principales de inhibidores de la FAAH sintetizados hasta la fecha, incluyendo O-aril carbamatos y α-ceto heterociclos.

Se espera que la inhibición de la FAAH genere un incremento en el nivel de anandamida y otras amidas de ácidos grasos. Este incremento en las amidas de ácidos grasos puede generar un aumento en el umbral nociceptivo. Por ende, los inhibidores de la FAAH son útiles en el tratamiento del dolor. Dichos inhibidores podrían también ser útiles en el tratamiento de otros trastornos que se pueden tratar usando amidas de ácidos grasos o moduladores de receptores canabinoides (por ejemplo, ansiedad, trastornos alimenticios y trastornos cardiovasculares). La NPAA (anhidrolasa de ácido N-palmitoiletanolamina) es una hidrolasa que descompone la N-palmitoil etanolamina (PEA), una amida de ácido graso. La PEA es un substrato de ocurrencia natural para el receptor canabinoide 2 (receptor CB2). La inhibición de la NPAA puede ocasionar niveles incrementados de PEA. En consecuencia, los inhibidores de la NPAA pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación y control de dolor nociceptivo. La monoacilglicerol lipasa (MAGL, MGL) es una hidrolasa que degrada el ligando endocanabinoide, 2-araquidonilglicerol (2-AG). Si bien la FAAH puede ser usada para degradar 2-AG, se cree que la MAGL es la enzima principal responsable del metabolismo de 2-AG en el cerebro. Por ende, los inhibidores de 2-AG pueden ser útiles en el tratamiento de terapias

relacionadas con el receptor canabinoide, incluyendo ansiedad, trastornos alimenticios y trastornos cardiovasculares. Se cree que los inhibidores de MAGL y FAAH tienen varios usos terapéuticos. Bahr y otros, *Expert Opin Investig Drugs* - 2006 Volumen: 15 p. 351-65.

Asimismo, existe evidencia (ver, por ejemplo, Weber y otros, 2004 *J. Lipid Res.* 45:757) de que cuando la actividad de FAAH es reducida o está ausente, uno de sus substratos, la anandamida, actúa como substrato para la COX-2 que se puede convertir en una prostamida. Por ende, ciertas prostamidas pueden ser elevadas en presencia de un inhibidor de la FAAH. Como ciertas prostamidas se asocian con presión intraocular reducida e hipotensión ocular, los inhibidores de la FAAH pueden ser agentes útiles para tratar glaucoma.

LOS MODULADORES DE CRTH2

El CRTH2 es un receptor acoplado a proteína $G_{\alpha i}$ que se cree participa tanto en la mediación de la quimioatracción inducida por PGD_2 como en la activación de los tipos celulares específicos implicados en la inflamación alérgica. Se ha informado que el CRTH2 es expresado por las células Th2, eosinófilos y basófilos, pero no por las células Th1, células B o células NK. (Nagata y otros, 1999 *FEBS Letters* 459:195-199.)

El PGD_2 es producido por los mastocitos activados por alergenos y ha sido implicado en varias enfermedades alérgicas como mediador pro-inflamatorio, si bien puede tener actividad anti-inflamatoria en ciertas situaciones (Ajuebor y otros, 2000 *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279:G238-44). El receptor de CRTH2 es un receptor de alta afinidad

para PGD_2 como lo es el DP-1, un receptor acoplado a proteína $G_{\alpha s}$.

Los agonistas de CRTH2 activan los eosinófilos, basófilos y las células Th2 *in vitro*, lo que genera una inducción de polimerización de actina, flujo de calcio, expresión de CD11b y quimiotaxis (Monneret y otros, 2003 *J Pharmacol Exp Ther* 304:349-55). Un estudio *in vivo* ha demostrado que la inyección de un agonista de CRTH2 puede provocar el reclutamiento transitorio de eosinófilos desde la médula ósea a la sangre (Shichijo 2003 *J Pharmacol Exp Ther* 307:518-525). Un estudio genético de cohortes afroamericanos y chinos encontró que los polimorfismos en CRTH2 estaban íntimamente asociados con la susceptibilidad al asma (Huang y otros, 2004 *Hum Mol. Genet* 2791). Se ha sugerido que los moduladores de CRTH2 pueden ser útiles para la prevención y/o tratamiento de asma alérgica y otros trastornos alérgicos (US 2002/0022218 A1 y WO 03/066047). El reclutamiento y/o activación de eosinófilos, basófilos y células Th2 es una característica prominente de los cambios que ocurren en el pulmón asmático. Se cree que la activación similar de estos tipos celulares y subconjuntos de los mismos, juegan un papel importante en la etiología de otras enfermedades, incluyendo esofagitis eosinofílica y dermatitis atópica (Arora y Yamakazi 2004 *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:523-30; Kiehl y otros, 2001 *Br J Dermatol* 145:720-729). Este hecho, combinado con el hecho de que el CRTH2 media la quimiotaxis inducida por PGD_2, sugiere que los compuestos que pueden alterar la quimiotaxis al modular la actividad del CRTH2 podrían ser útiles para controlar la inflamación crónica de las vías aéreas, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), y/o esofagitis eosinofílica. Los compuestos que alteran la

quimiotaxis al modular la actividad del CRTH2 también podrían ser útiles para controlar la rinitis alérgica. La rinitis alérgica está clasificada en estacional (SAR) o perenne (PAR) dependiendo del tipo de factor desencadenante y duración de los síntomas. Los síntomas de la SAR ocurren en primavera, verano y/o a principios del otoño y pueden desencadenarse por alergenos exteriores tales como pólenes de maleza, césped y árboles en el aire mientras que la PAR es usualmente persistente y crónica, con síntomas que aparecen en todo el año y por o general están asociados con alergenos interiores tales como ácaros, caspa animal y/o esporas de moho. Los síntomas de la rinitis alérgica pueden incluir goteo nasal, picazón nasal, estornudo, ojos llorosos y congestión nasal. Los moduladores de CRTH2 pueden ser útiles para tratar SAR y/o PAR.

Los antagonistas CRTH2 que reducen la habilidad de las células Th2 y eosinófilos para responder al PGD_2 derivado de mastocitos podrían ser útiles para prevenir y/o tratar los trastornos alérgicos tales como rinitis alérgica y asma.

A menudo se encuentra que los agonistas inducen la desensibilización del sistema celular al promover la internalización y la regulación descendente del receptor de superficie celular (*Int Immunol* 15:29-38, 2003). Por ende, ciertos agonistas de CRTH2 pueden ser terapéuticamente útiles porque pueden causar la desensibilización de las células de respuesta al PGD_2. Se ha mostrado que ciertos agonistas de CRTH2 pueden inducir la desensibilización de las células de respuesta al PGD_2 a la activación posterior por un agonista de CRTH2 (ver, por ejemplo, Yoshimura-Uchiyama y otros, 2004 *Clin Exp Allergy* 34:1283-1290). De manera importante, los agonistas CRTH2 también pueden causar desensibilización

cruzada. La desensibilización cruzada, que puede ocurrir en muchos sistemas de señalización celular, se refiere a un fenómeno por el cual un agonista para un receptor puede reducir o eliminar la sensibilidad de un tipo celular a un sistema de señalización agonista/receptor no relacionado. Por ejemplo, se sabe que el tratamiento con la indometacina agonista de CRTH2 reduce la expresión del CCR3, el receptor para el quimioatrayente, eotaxina (Stubbs y otros, 2002, *J Biol Chem* 277:26012-26020).

Inhibidores de DAO

Se ha sugerido que ciertos inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAO), incluyendo ciertos ácidos heterocíclico-2-carboxílicos, podrían ser útiles para mejorar la memoria, el aprendizaje y el conocimiento en pacientes que padecen de trastornos neurodegenerativos (US20030162825). También se ha mostrado que la indometacina es un inhibidor de la DAO (Chen y otros, 1994 *Drug Metabol Drug Interact.* 11:153-60). La DAO degrada la D-serina y otros D-aminoácidos. Se cree que el D-glutamato y la D-serina son agonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)-glutamato que median una gran variedad de actividades cerebrales, incluyendo la plasticidad sináptica que está asociada con ciertas funciones de memoria y aprendizaje (documento US 20030162825). Por ende, se cree que la inhibición de la DAO genera niveles incrementados de D-serina y función cognitiva mejorada.

ChemerinR

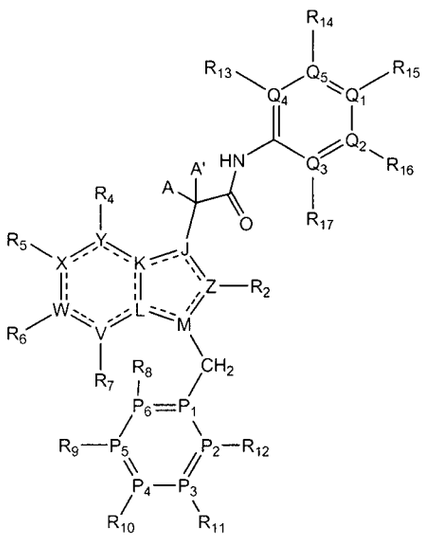
ChemerinR es un receptor acoplado a proteína G que está estructural y evolutivamente relacionada al $CRTH_2$. El documento WO 2005/000875 revela ensayos para evaluar la

habilidad de los compuestos para modular la actividad de ChemerinR. Los compuestos que modulan (por ejemplo antagonizan o inhiben) la actividad de ChemerinR también pueden ser útiles en la prevención y/o tratamiento de COPD, soriasis, infecciones virales o bacterianas, migración celular, cáncer, desarrollo de tumores y metástasis tumoral, procesos inflamatorios y neoplásicos, curación de heridas y huesos, disfunción de funciones reguladoras del crecimiento, diabetes, obesidad, anorexia, bulimia, insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, hipertensión, retención urinaria, osteoporosis, angina pectoris, infarto de miocardio, restenosis, aterosclerosis, enfermedades caracterizadas por proliferación excesiva de las células del músculo liso, aneurismas, enfermedades caracterizadas por pérdida de células del músculo liso o proliferación reducida de las células del músculo liso, infarto, isquemia, úlceras, alergias, hipertrofia prostática benigna, migraña, vómitos, trastornos sicóticos y neurológicos, incluyendo ansiedad, esquizofrenia, depresión maníaca, depresión, delirio, demencia y retraso mental severo, enfermedades degenerativas, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o mal de Parkinson, y disquinesias, tales como enfermedad de Huntington o síndrome de Gilles de la Tourett y otras enfermedades relacionadas.

SÍNTESIS

En la presente se describen compuestos que tienen las **Fórmulas A y I a X**, sales farmacéuticamente aceptables (hidratos, solvatos e isómeros ópticos) de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para tratar un paciente al administrar dichas composiciones farmacéuticas en forma individual o en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

Se describe en la presente un compuesto que tiene la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula A

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L y M son, de modo independiente, N o C;

cada uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N o C;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son, de modo independiente, N o C;

A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido, de modo independiente, o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que

contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente;


indica un enlace doble o simple;

R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a N está ausente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH,

hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10} R_{11} y R_{12}, cuando está unido a N está ausente;

cuando Q_5 es C, R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_5 es N, R_{14} está ausente;

cuando Q_2 es C, R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo

independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_2 es N, R_{16} está ausente;

cuando Q_1 es C, R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_1 es N, R_{15} está ausente;

cuando Q_4 es C, R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_4 es N, R_{13} está ausente;

cuando Q_3 es C, R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$,

-CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

y

cuando Q_3 es N, R_{17} está ausente,

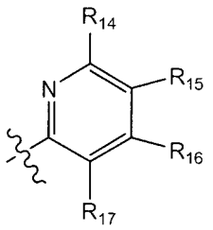
con las siguientes condiciones:

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_{15} no es $C(O)NH_2$ y R_{10} no es Cl;

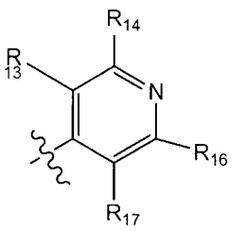
cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} no son todos H y R_{13} y R_{17} no son ambos metilo; y

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} no son todos H.

Cuando cada uno de R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17}, cuando está unido a N está ausente, cuando Q_4 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_5 son C, el compuesto incluye:



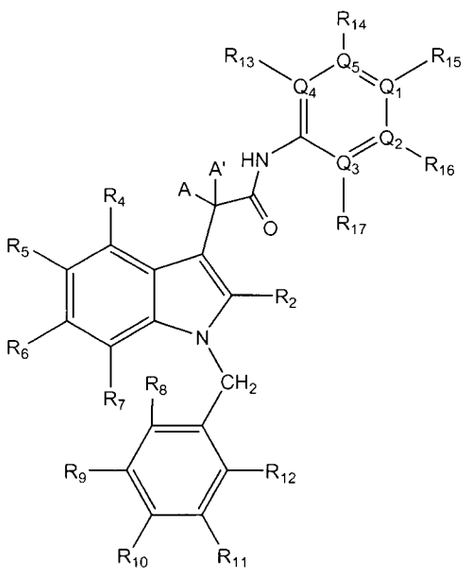
Como otro ejemplo, cuando Q_1 es N y Q_4, Q_2, Q_3 y Q_5 son C, el compuesto incluye:



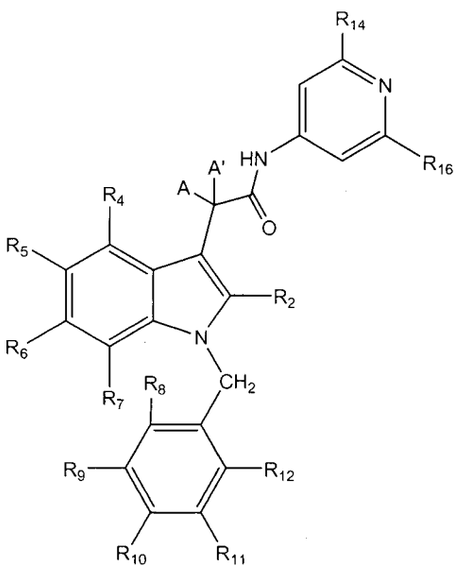
En diversas formas de realización: cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K y L son C y M es N; a) uno, ninguno, uno o dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C;: a) dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C; a) uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C; a) V, W, X, Y, Z, J, K, L son C; y b) M es N o C; a) W, X, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) V es N; a) V, W, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) X es N; ninguno, uno o dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N y el resto son C; dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son N y el resto son C; uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 es N y el resto son C; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; M es N; M es C; Q_4 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_5 son C; Q_5 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 son C; Q_1 es N y Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; Q_4 y Q_1 son N y Q_2, Q_3 y Q_5 son C; Q_4 y Q_3 son N y Q_2, Q_1 y Q_5 son C; Q_4 y Q_2 son N y Q_1, Q_3 y Q_5 son C; Q_4 y Q_5 son N y Q_2, Q_3 y Q_1 son C; Q_4, Q_3 y Q_1 son N y Q_5 y Q_2 son C; Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son C; sólo uno de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 es N; sólo dos de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son

N (por ejemplo, los dos N no son adyacentes); y sólo tres de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N (por ejemplo, ninguno de los tres son adyacentes).

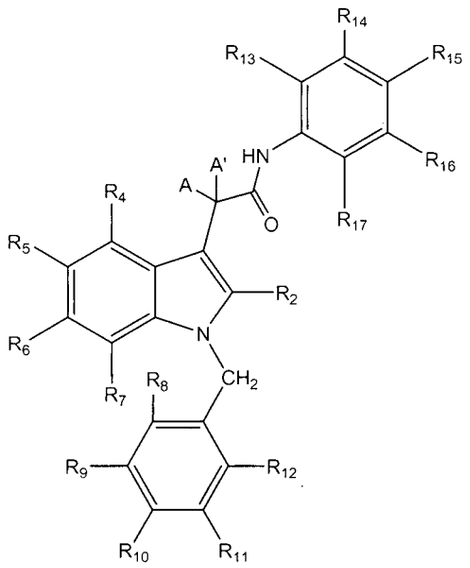
En diversos casos, el compuesto que tiene la fórmula A tiene una de las siguientes fórmulas:



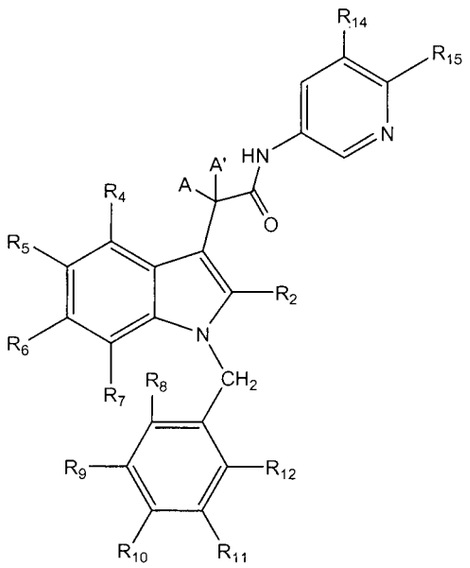
Fórmula A-1



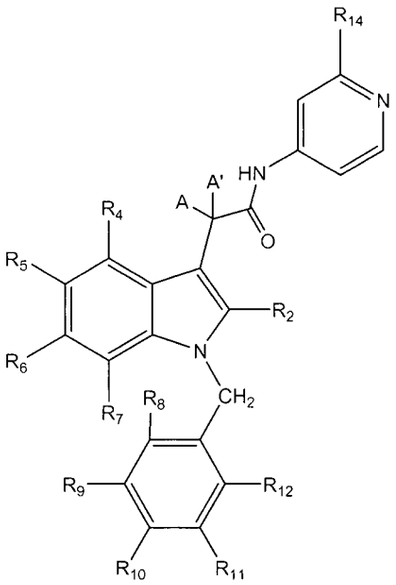
Fórmula A-2



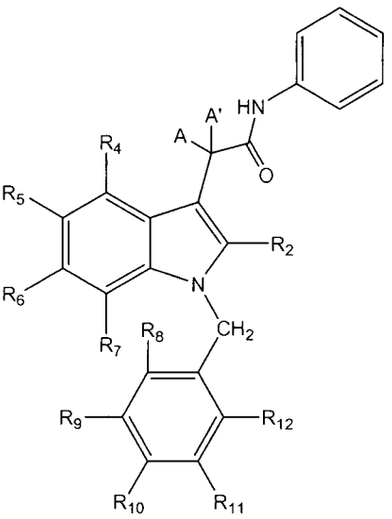
Fórmula A-3



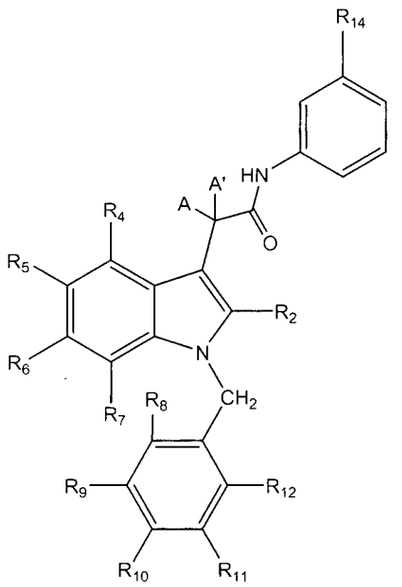
Fórmula A-4



Fórmula A-5



Fórmula A-6



Fórmula A-7

En diversas formas de realización: A y A' son hidroxilo; A y A' son alcoxi C_1 a C_3; A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo; A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo; A y A' tomados juntos son =N(OH); A y A' tomados juntos son $=NOCH_3$; A y A' tomados juntos son =O.

En diversas formas de realización: R_2 está seleccionado de: hidroxilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, un etoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente y un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente; R_2 es un alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente o ciclopropilo; R_2 es metilo; R_2 es un

alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo; uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son halógeno y el resto son H; uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son Cl o F y el resto son H; R_{10} es halógeno; uno de R_8 y R_{12} es halógeno y el otro es H; R_{10} es Cl o F y R_8, R_9, R_{11} y R_{12} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es Cl o F; y R_9, R_{11} y R_{12} son R_4 y R_7 son H; R_6 es H; R_5 está seleccionado de: etoxi, metoxi, etilo, metilo, halógeno y H; R_5 está seleccionado de: metoxi, etilo, metilo y H; R_5 está seleccionado de: metoxi y metilo y H; R_5 es metoxi; R_5 es metilo; R_5 es H; R_{14} es halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido de modo independiente y tanto R_{13} como R_{17} son H; R_{14} es Cl; R_{14} es F; R_{14} es $-OCH_3$.

En diversas formas de realización: cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, hidroxi, ciano, nitro y amino; cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3; A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente con metilo; R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, un alquilo C_1-C_5, un alcoxi C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3; de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; en donde cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12},

cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; en donde R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi; y R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O o un cetal cíclico opcionalmente sustituido con metilo; R_{14} es H;

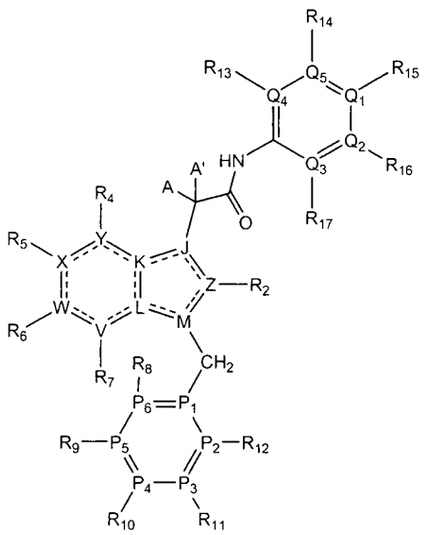
R_{16} es Cl, F o metoxi.

También se describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las diversas formas de realización del compuesto de la fórmula A y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describen métodos para tratar diversos trastornos con una composición que incluye cualquiera de las diversas formas de realización del compuesto de la fórmula A. Entre los trastornos: dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neurogénico, migraña; dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable) y dolor neuropático), ansiedad, un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia, bulimia), obesidad, hipertensión intraocular, glaucoma, un trastorno cardiovascular, depresión, un trastorno inflamatorio (alergia, inflamación respiratoria, inflamación de la piel e inflamación gastrointestinal), asma, enfermedad de Crohn y enfermedad de intestino inflamatorio. Otros trastornos que se pueden tratar incluyen: alergia a la comida, asma, inflamación cutánea, emesis, alodinia, hiperalgesia, cefalea, dolor visceral, dolor dental, dolor asociado a quemaduras, dolor menstrual, dismenorrea, dismenorrea primaria, artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, osteoartritis, dolor posoperatorio (por ejemplo, asociado con cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral) y dolor de espalda.

También se describe un método de tratamiento: dolor (por

ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neurogénico, migraña; dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable) y dolor neuropático), ansiedad, un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia, bulimia), obesidad, hipertensión intraocular, glaucoma, un trastorno cardiovascular, depresión, un trastorno inflamatorio (alergia, inflamación respiratoria, inflamación de la piel e inflamación gastrointestinal), asma, enfermedad de Crohn y enfermedad de intestino inflamatorio, emesis, alodinia, hiperalgesia, cefalea, dolor visceral, dolor dental, dolor asociado con quemaduras, dolor menstrual, dismenorrea, dismenorrea primaria, artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, osteoartritis, dolor posoperatorio (por ejemplo, asociado con cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral) y dolor de espalda con una composición que incluye un compuesto que tiene la fórmula A



Fórmula A

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L y M son, de modo independiente, N o C;

cada uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N o C;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son, de modo independiente, N o C;

A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido, de modo independiente, o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente;


indica un enlace doble o simple;

R_2 es H, halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo,

un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a N está ausente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10} R_{11} y R_{12}, cuando está unido a N está ausente;

cuando Q_5 es C, R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un

alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_5 es N, R_{14} está ausente;

cuando Q_2 es C, R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_2 es N, R_{16} está ausente;

cuando Q_1 es C, R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_1 es N, R_{15} está ausente;

cuando Q_4 es C, R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_4 es N, R_{13} está ausente;

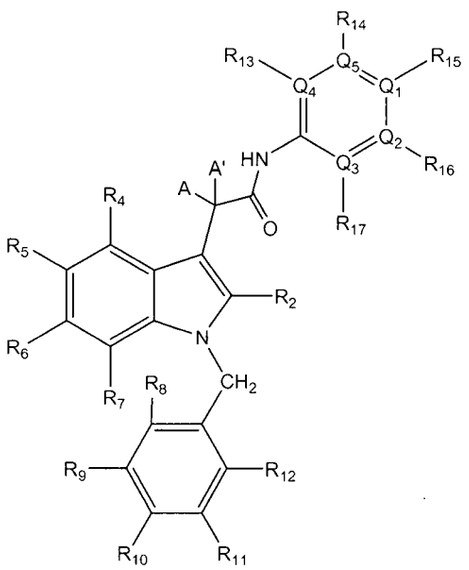
cuando Q_3 es C, R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;
y

cuando Q_3 es N, R_{17} está ausente.

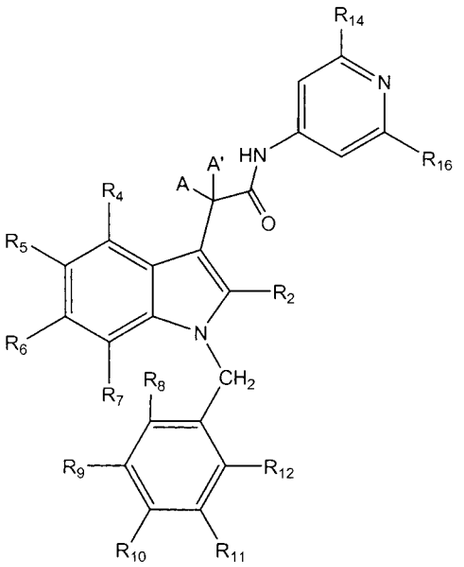
En diversas formas de realización: cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K y L son C y M es N; a) uno, ninguno, uno o dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C;: a) dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C; a) uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el

resto son C; y b) M es N o C; a) V, W, X, Y, Z, J, K, L son C; y b) M es N o C; a) W, X, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) V es N; a) V, W, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) X es N; ninguno, uno o dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N y el resto son C; dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son N y el resto son C; uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 es N y el resto son C; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; M es N; M es C; Q_4 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_5 son C; Q_5 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 son C; Q_1 es N y Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; Q_4 y Q_1 son N y Q_2, Q_3 y Q_5 son C; Q_4 y Q_3 son N y Q_2, Q_1 y Q_5 son C; Q_4 y Q_2 son N y Q_1, Q_3 y Q_5 son C; Q_4 y Q_5 son N y Q_2, Q_3 y Q_1 son C; Q_4, Q_3 y Q_1 son N y Q_5 y Q_2 son C; Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son C; sólo uno de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 es N; sólo dos de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N (por ejemplo, los dos N no son adyacentes); y sólo tres de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N (por ejemplo, ninguno de los tres son adyacentes).

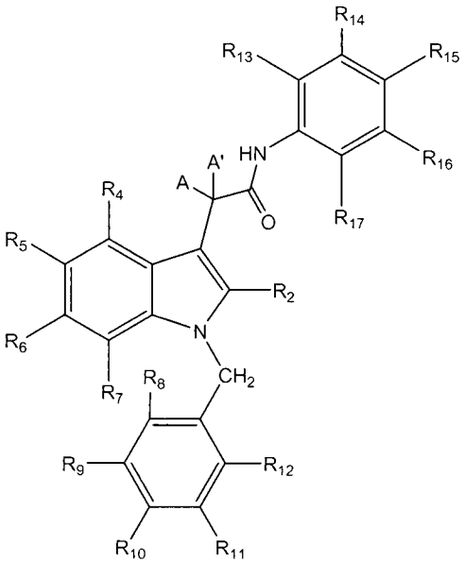
En diversos casos, el compuesto que tiene la fórmula A tiene una de las siguientes fórmulas:



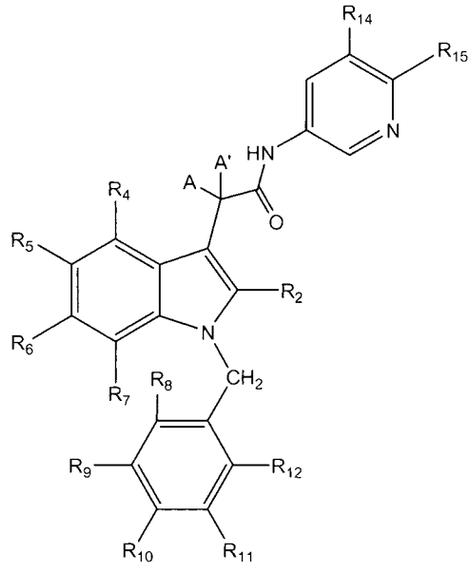
Fórmula A-1



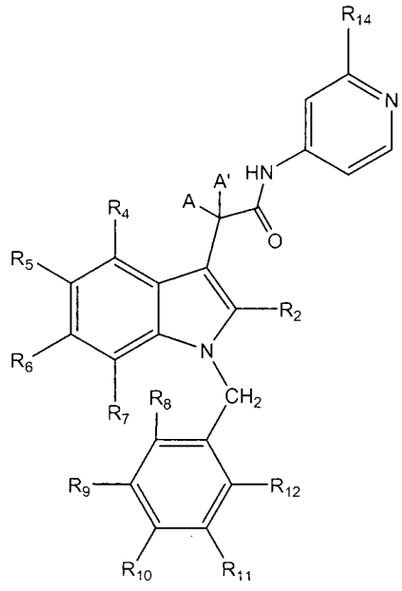
Fórmula A-2



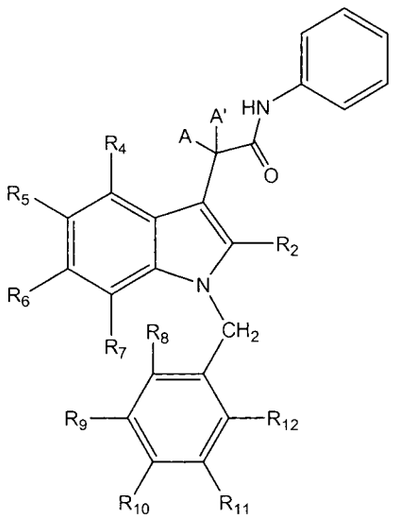
Fórmula A-3



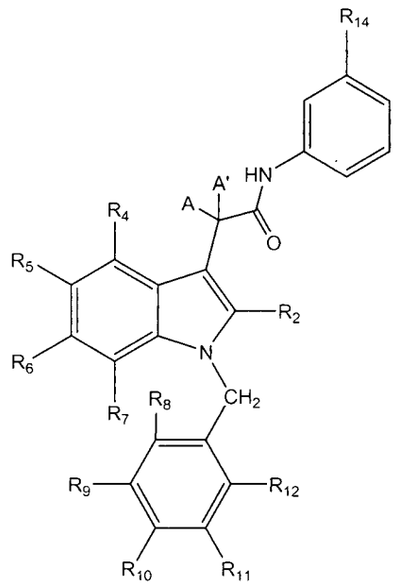
Fórmula A-4



Fórmula A-5



Fórmula A-6



Fórmula A-7

En diversas formas de realización: A y A' son hidroxilo; A y A' son alcoxi C_1 a C_3; A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo; A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 átomos de carbono

que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo; A y A' tomados juntos son =N(OH); A y A' tomados juntos son $=NOCH_3$; A y A' tomados juntos son =O.

En diversas formas de realización: R_2 está seleccionado de: H, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, un etoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente y un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente; R_2 es un alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente o ciclopropilo; R_2 es H, un alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo; uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son halógeno y el resto son H; uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son Cl o F y el resto son H; R_{10} es halógeno; uno de R_8 y R_{12} es halógeno y el otro es H; R_{10} es Cl o F y R_8, R_9, R_{11} y R_{12} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es Cl o F; y R_9, R_{11} y R_{12} son R_4 y R_7 son H; R_6 es H; R_5 está seleccionado de: etoxi, metoxi, etilo, metilo, halógeno y H; R_5 está seleccionado de: metoxi, etilo, metilo y H; R_5 está seleccionado de: metoxi y metilo y H; R_5 es metoxi; R_5 es metilo; R_5 es H; R_{14} es halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido de modo independiente y tanto R_{13} como R_{17} son H; R_{14} es Cl; R_{14} es F; R_{14} es $-OCH_3$.

En diversas formas de realización: cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, hidroxi, ciano, nitro y amino; cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3; A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están

unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente con metilo; R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, un alquilo C_1-C_5, un alcoxi C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, -CN, $-C(O)OH$, un ciclopropilo, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3; de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; en donde cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; en donde R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$,

en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6; R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi; y R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O o un cetal cíclico opcionalmente sustituido con metilo; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi.

También se describe un compuesto de la fórmula X:

Error! Los objetos no pueden ser creados a partir de la edición de los códigos de campo

Fórmula X

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K y L son, de modo independiente, N o C.

A es hidroxilo y A' es alcoxi C_1 a C_3 o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$;



indica un enlace doble o simple;

cada R_{1a} y R_{1b} es, de modo independiente: H, halógeno, hidroxilo, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente

sustituido, $-NO_2$; o un R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

m = 1, 2 ó 3;

R_2 es H, hidroxilo, $-NO_2$, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno;

R_3 es H, OH, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, $-OR_{3a}$, $-OR_{3b}$, $-SR_{3a}$, $-SR_{3b}$, $-N(R_{3a})(R_{3b})$, $-N(R_{3a})(R_{3a})$, $-N(R_{3b})(R_{3b})$, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{3a} es H o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o

heteroarilo;

R_{3b} es un bencilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o heteroarilo;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 son, de modo independiente: H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o $-N(R_{2a})(R_{2B})$;

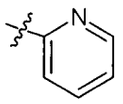
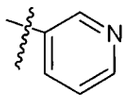
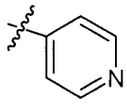
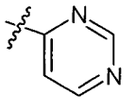
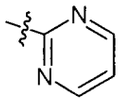
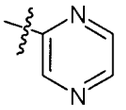
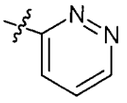
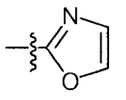
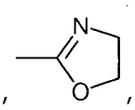
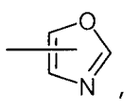
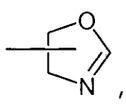
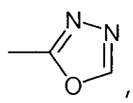
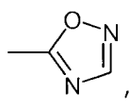
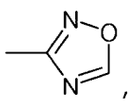
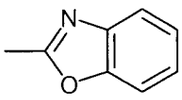
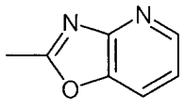
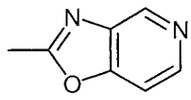
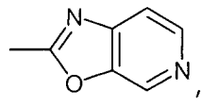
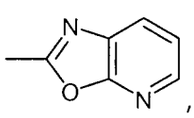
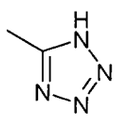
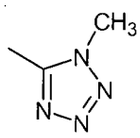
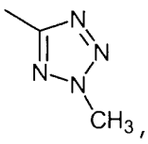
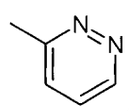
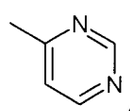
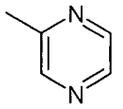
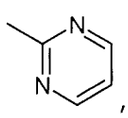
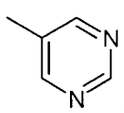
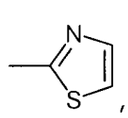
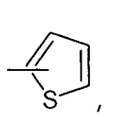
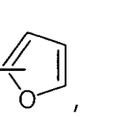
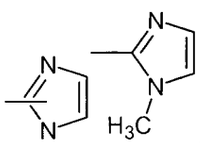
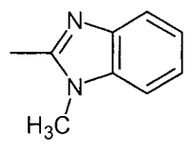
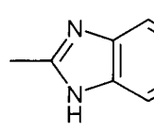
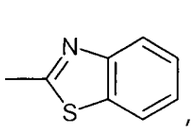
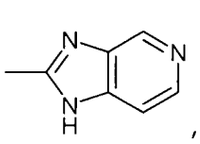
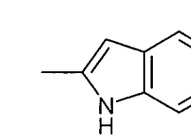
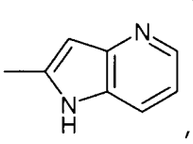
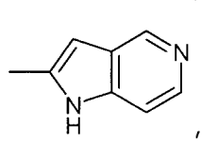
en donde cada resto R_{2a} y R_{2b} es, de modo independiente: H, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido o un R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático;

y

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es, de modo independiente, H, -CN, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -$N(R_{2a})(R_{2B})$, -C(O)OH, un -SO_2CH_3 opcionalmente sustituido, un -SO_2NH_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2OH opcionalmente sustituido, -C(O)H, un -$C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un -SCH_3 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

En diversas formas de realización, el compuesto de la fórmula X: R_2 es H; R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno; R_2 es un metilo opcionalmente sustituido; R_2 es halógeno; R_2 es F; R_2 es Cl; R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido; R_2 es metilo; R_2 está seleccionado de alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, Cl y CF_3; R_2 es metilo o etilo; R_2 es Cl o metilo o etilo mono- o polifluorado; m es uno; R_{1a} y R_{1b} son ambos H; R_{1a} y R_{1b} son ambos metilo; el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; te unido al carbono directamente unido con el

anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; m es 1 y R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un heterociclo opcionalmente sustituido; R_9 y R_{11} son ambos H; R_4 es H; cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 está seleccionado, de modo independiente, de H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo y un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido; no más de cuatro de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; no más de tres de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; no más de dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; sólo uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es distinto de H; R_{3a} es H; R_{3a} es metilo o etilo; R_{3b} es un arilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple o un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple; R_{3b} es un arilo C_6 opcionalmente sustituido; R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de anillo; R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 átomos de anillo; R_3 un heteroarilo opcionalmente sustituido; R_3 es un morfolino opcionalmente sustituido; R_3 es un arilo opcionalmente sustituido; R_3 es un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; R_{3b} es un heteroarilo 6,5-fusionado; R_{3b} es un heteroarilo que contiene 6 átomos del anillo de los cuales hasta dos son N; R_3 es -$N(R_{3a})(R_{3b})$, R_{3a} es H y R_{3b} es un heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos N; cualquier sustitución opcional está seleccionada, de modo independiente, de: halógeno, hidroxi, CN, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 sustituido con halógeno; R_{10} es Cl, un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno; R_7 es H; R_3 es -

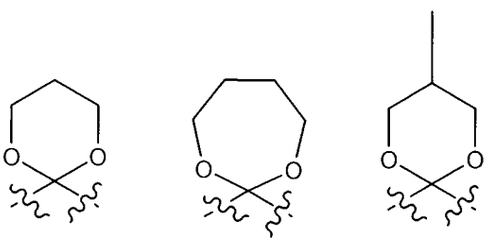
$N(H)R_{3b}$; R_5 es un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno; al menos uno de R_4, R_6 y R_7 es H; al menos dos de R_4, R_6 y R_7 son H; R_4, R_6 y R_7 son H; R_{3b} está seleccionado de: fenilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , **Error! Los objetos no pueden ser creados a paritr de la edición de los códigos de campo.** y puede estar opcionalmente sustituido; R_{3b} está seleccionado de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y puede estar opcionalmente sustituido; R_{3b} está seleccionado de un grupo piridinilo

opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido y un grupo fenilo opcionalmente sustituido; R_{3b} es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido; R_{3b} es un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido; R_{3b} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido; A y A' tomados juntos son =O; A y A' tomados juntos son $=NOCH_3$; R_3 es $-N(R_{3a})(R_{3b})$; cada uno de W, Y, Z, J, K y L son C; el compuesto tiene la fórmula Xa:

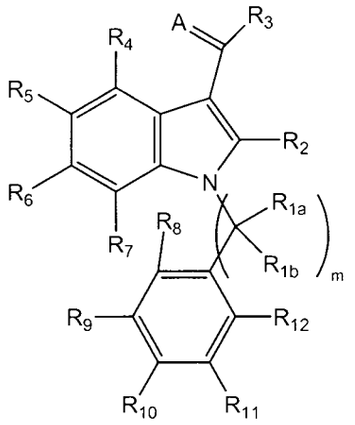
Error! Los objetos no pueden ser creados a partir de la edición de los códigos de campo.

Fórmula Xa

donde A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico opcionalmente sustituido con metilo, el compuesto pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de las siguientes estructuras:



Los compuestos de utilidad, por ejemplo, inhibidores de FAAH de utilidad, incluyen un compuesto que tiene la fórmula I:



Fórmula I

en donde:

A es O;

cada R_{1a} y R_{1b} es, de modo independiente: H, halógeno, hidroxilo, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$; o un R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

m = 1, 2 ó 3;

R_2 es H, hidroxilo, $-NO_2$, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno;

R_3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

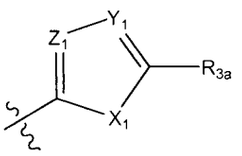
cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 son, de modo independiente: H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o $-N(R_{2a})(R_{2B})$;

en donde cada R_{2a} y R_{2b} es, de modo independiente: H, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido o un R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático;
y

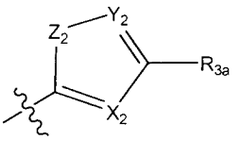
cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es, de modo independiente, H, -CN, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido,

hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -$N(R_{2a})(R_{2B})$, -$C(O)OH$, un -SO_2CH_3 opcionalmente sustituido, un -SO_2NH_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2OH opcionalmente sustituido, -$C(O)H$, un -$C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un -SCH_3 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o R_8 tomado con un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8 y el carbono al que el R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{12} tomado con un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12} y el carbono al que el R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

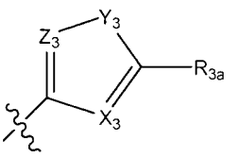
En algunos casos: R_3 está seleccionado de: R_{3x}, R_{3y} y R_{3z} en donde:



R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (a) O, N y N, respectivamente; (b) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (c) O, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) O, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (e) S, N y N, respectivamente; (f) S, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (g) S, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (h) S, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (i) $N(R_{3b})$, N y N, respectivamente; (j) $N(R_{3b})$, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (k) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y N respectivamente;



R_{3y} es , en donde X_2, Y_2 y Z_2 son: (a) N, N y O, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, N y O, respectivamente; (c) N, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (e) N, N y S, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, N y S, respectivamente; (g) N, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (i) N, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (k) N, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente;



R_{3z} es , en donde X_3, Y_3 y Z_3 son: (a) N, O y N, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente; (c) N, O y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, O y C, respectivamente; (e) N, S y N, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (g) N, S y C, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, S y $C(R_{3c})$, respectivamente; (i) N, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (k) N, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente;

R_{3a} está seleccionado de:

H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente

sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3a} y el carbono al que está unido junto con Y_1, Y_2 o Y_3 puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos del anillo o R_{3a} está ausente.

R_{3b} está seleccionado de:
H, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido;

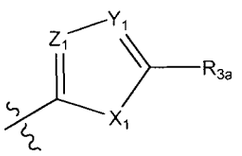
R_{3c} está seleccionado de:
H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente

sustituido, $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3c} y el carbono al que está unido junto con un átomo de anillo unido al carbono al que R_{3c} está unido puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos de anillo.

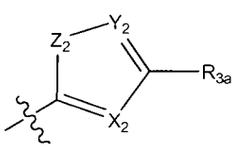
En diversas formas de realización: en donde R_2 está seleccionado de H, metilo, Cl y CF_3 y F; R_2 está seleccionado de H, metilo y Cl; R_2 es halógeno; R_2 es Cl; R_2 es F; R_2 es metilo; R_2 es metilo o halógeno metilo sustituido; m es uno; R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo; en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos H; R_{1a} y R_{1b} son ambos metilo o tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; m es 1 y R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo; R_9 y R_{11} son ambos H; R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; no más de dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H; sólo uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y

R_{12} es distinto de H; R_5 es metoxi; R_{10} es halógeno; R_4 está seleccionado de: F, H, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido; cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 está seleccionado, de modo independiente, de H, un halógeno, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido; R_5 está seleccionado de: Cl, F, Br, metoxi, CH_3, CF_3 y OH.

En algunos casos: R_3 es R_{3x}; R_3 es R_{3y}; R_3 es R_{3z}.

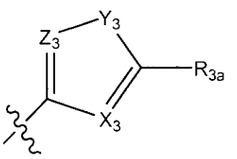


En algunos casos: en donde R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (a) O, N y N, respectivamente; (b) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (c) O, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) O, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (e) S, N y N, respectivamente; (f) S, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (g) S, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (h) S, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (i) $N(R_{3b})$, N y N, respectivamente; (j) $N(R_{3b})$, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (k) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; R_3 es R_{3x} y X_1, Y_1 y Z_1 son (k) O, N y N, respectivamente.

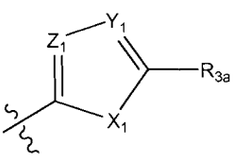


En algunos casos: R_{3y} es , en donde X_2, Y_2 y Z_2 son: (a) N, N y O, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, N y O, respectivamente; (c) N, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (e) N, N y S, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, N y S, respectivamente; (g) N,

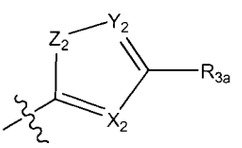
$C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (i) N, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (k) N, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; R_3 es R_{3y} y X_2, Y_2 y Z_2 son (c) N, N y O, respectivamente.



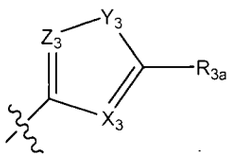
En algunos casos: R_{3z} es , en donde X_3, Y_3 y Z_3 son: (a) N, O y N, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente; (c) N, O y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, O y C, respectivamente; (e) N, S y N, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (g) N, S y C, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, S y $C(R_{3c})$, respectivamente; (i) N, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (k) N, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente.



En algunos casos: R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (i) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (j) O, $C(R_{3c})$ y N, respectivamente; o (k) O, N y N respectivamente; R_{3y} es



, en donde X, Y y Z son: (c) N, N y O, respectivamente;

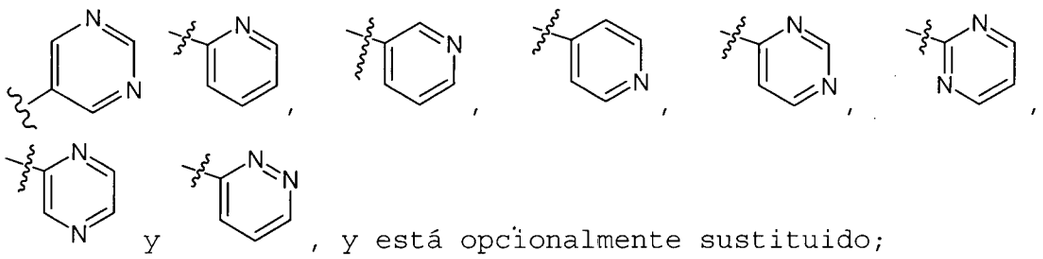


R_{3z} es , en donde X, Y y Z son: (a) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente, (b) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (c) N, O y N, respectivamente; (d) N, S y N, respectivamente; o (e) N, $N(R3_b)$ y N, respectivamente; y

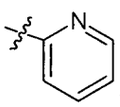
R_{3a} es un arilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple o un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple.

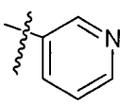
En algunos casos: R_4 es H; R_6 es H; R_7 es H; R_8 es H; R_4, R_6 y R_7 son H.

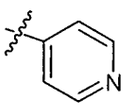
En algunos casos: R_{3a} está seleccionado de:

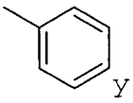


y , y está opcionalmente sustituido;

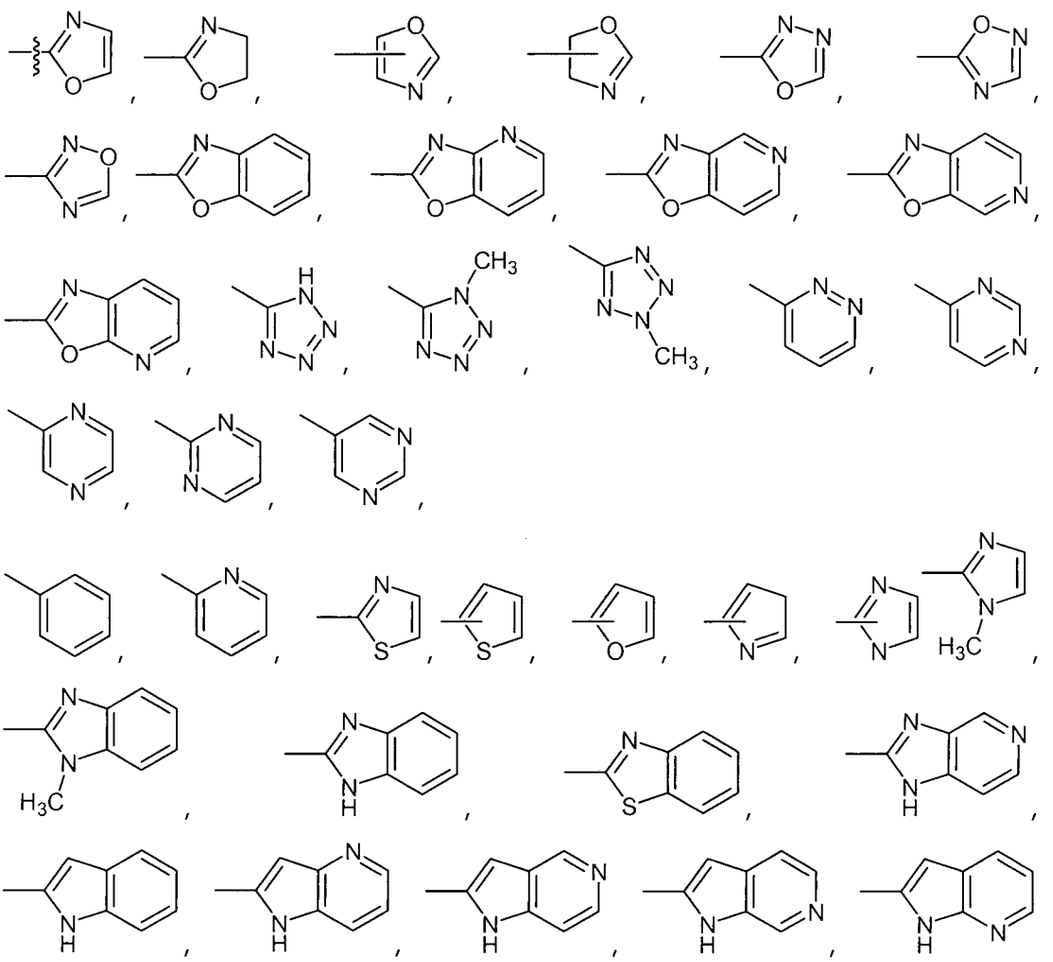
R_{3a} es  y está opcionalmente sustituido;

R_{3a} es  y está opcionalmente sustituido;

R_{3a} es  y está opcionalmente sustituido; y

R_{3a} es  y está opcionalmente sustituido.

En algunos casos: R_{3a} es una pirimidina opcionalmente sustituida; R_{3a} es monosustituido o no sustituido; R_{3a} no es sustituido; R_{3a} es monosustituido; R_{3a} está seleccionado de:



y puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible.

En algunos casos: R_{3b} está seleccionado de H y alquilo C_1-C_3; R_{3c} está seleccionado de H, halógeno y alquilo C_1-C_3; R3c tomado con el carbono al que está unido y un átomo de anillo adyacente al átomo del anillo al que está unido, forma

un heteroarilo; R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido y R_{1b} está seleccionado de H o metilo; R_4 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_5 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_6 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_7 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_8 es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_9 es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_{10} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; R_{11} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo; y R_{12} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

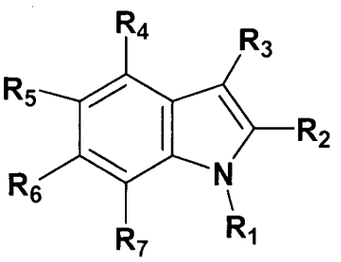
Algunos de los inhibidores de FAAH son inhibidores reversibles de FAAH-1. En algunos casos, los inhibidores reversibles son con preferencia inhibidores irreversibles.

Algunos de los inhibidores de FAAH, por ejemplo, algunos inhibidores de FAAH-1 descritos en la presente no inhiben

significativamente el receptor CB1 y/o el receptor CB2. En algunos casos, un inhibidor de FAAH es un agonista del receptor CB1 y/o el receptor CB2.

DAO

Otros compuestos de utilidad, por ejemplo, inhibidores de DAO, tienen la fórmula II:



Fórmula II

en donde R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo-$C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$, $-(CH_2)$n-carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$,

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo, $(CH_2)_n$fenilo.

en donde R_8 está seleccionado de H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos: R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo y $(CH_2)_nNCOCH_3$.

En algunos casos: R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de

modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$.

En algunos casos: R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$.

En algunos casos: R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$.

En algunos casos: R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$.

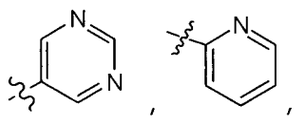
En algunos casos: R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$.

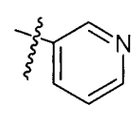
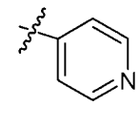
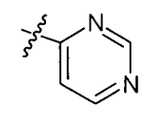
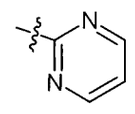
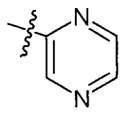
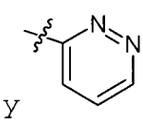
En algunos casos: R_6 es H.

En algunos casos: R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo.

En algunos casos: R_1 es H.

En algunos casos: cualquier heteroarilo está seleccionado de:

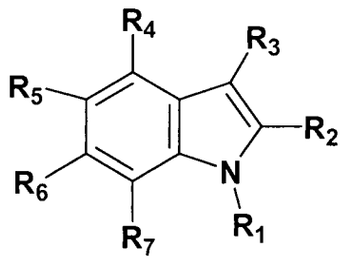


, y puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos: cualquier arilo o carbociclo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; y R_1 es (CH_2)fenilo.

Los compuestos de utilidad, por ejemplo, inhibidores de DAO de utilidad, incluyen: compuesto que tiene la fórmula III:



Fórmula III

en donde R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H, $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$arilo, $-C(O)N(H)$arilo, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), -

$C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$ $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_n$Ocarbociclo, $-(CH_2)_n$Scarbociclo, $-(CH_2)_n$Scicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$-$(CH_2)_n$carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $B(OH)_2$, $(CH_2)_nN(OH)$,

R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R8$, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 es H;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

en donde R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo; y

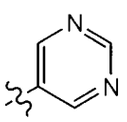
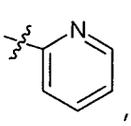
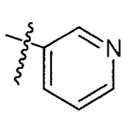
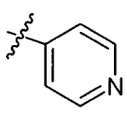
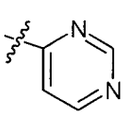
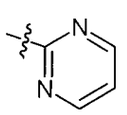
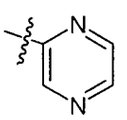
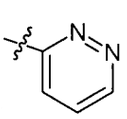
y en donde cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos: R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6.

En algunos casos: R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$,

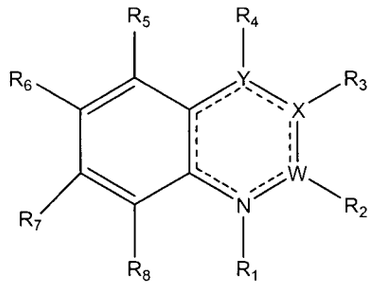
En algunos casos: R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_6 es H; R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$; R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_7 es H.

En algunos casos: cualquier heteroarilo está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

, y

, y puede estar opcionalmente sustituido.

En algunos casos: cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; y cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo.

Otros compuestos de utilidad tienen la fórmula IV:



Fórmula IV

cada uno de W, X e Y son, de modo independiente, N o C,

en donde R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H, $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$arilo, $-C(O)N(H)$arilo, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$ $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_n$Ocarbociclo, $-(CH_2)_n$Scarbociclo, $-(CH_2)_n$Scicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$-$(CH_2)_n$carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $B(OH)_2$, $(CH_2)_nN(OH)$,

R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R8, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

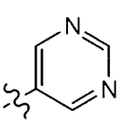
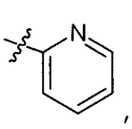
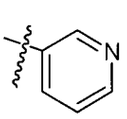
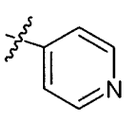
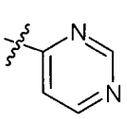
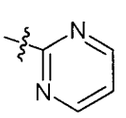
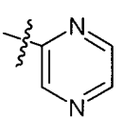
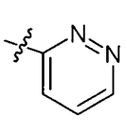
R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 es H;

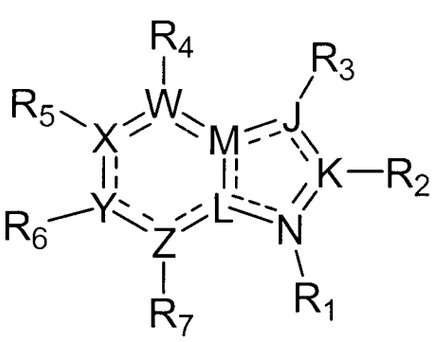
n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

en donde R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo; y
y en donde cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido.

En ciertas formas de realización de la fórmula IV: R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$; R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_6 es H; R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$; R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_7 es H; cualquier heteroarilo está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

, y

, y puede estar opcionalmente sustituido; cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; y cualquiera de sus subcombinaciones.

Los compuestos de utilidad adicionales tienen la fórmula V



Fórmula V

en donde

cada uno de J, K, L, M, W, X, Y y Z son C o N;

‖ indica un enlace doble o simple;

R_2, R_3, R_4, R_7 están seleccionados, de modo independiente, de:

H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$arilo, $-C(O)N(H)$arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_n$Ocarbociclo, $-(CH_2)_n$Scarbociclo, $-(CH_2)_n$Scicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)2$carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3-(CH_2)_n$carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $B(OH)_2$, $(CH_2)_nN(OH)$ o está ausente:

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R8, CO2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$ o está ausente;

R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$ o está ausente;

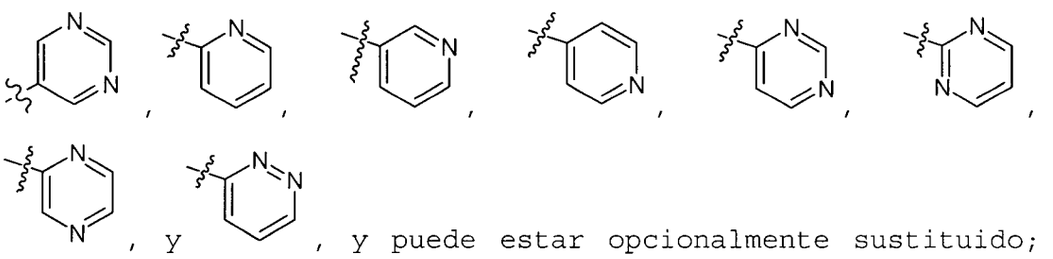
R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo o está ausente;

en donde R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo o está ausente;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en donde cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido.

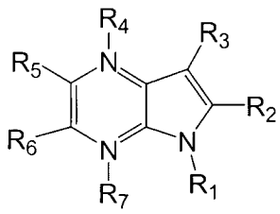
En diversas formas de realización de la fórmula V: R_2, R_3, R_4, R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_2, R_3, R_4, R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H; R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_5 es H; R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$; R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_6 es H; R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; R_1 es H; cualquier heteroarilo está seleccionado de:



, y puede estar opcionalmente sustituido;

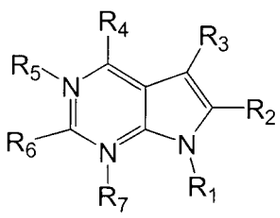
cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; no más de 5 de J, K, L, M, W, X, Y y Z son N; no más de 4 de J, K, L, M, W, X, Y y Z son N; no más de 3 de J, K, L, M, W, X, Y y Z son N; y no más de 2 de J, K, L, M, W, X, Y y Z son N, así como todas sus combinaciones y subcombinaciones.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula V tiene la estructura:



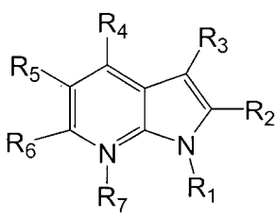
Fórmula Va

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula V tiene la estructura:



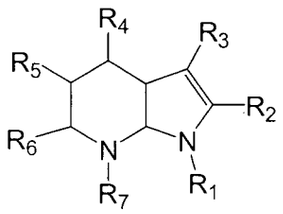
Fórmula Vb

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula V tiene la estructura:



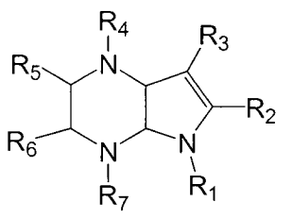
Fórmula Vc

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula V tiene la estructura:



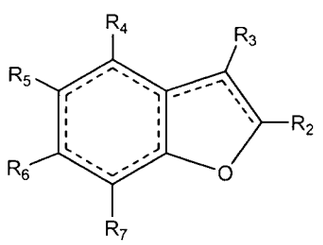
Fórmula Vd

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula V tiene la estructura:



Fórmula Ve

También se describen compuestos de utilidad que tienen la fórmula VI



Fórmula VI

en donde:

‖ indica un enlace doble o simple;

en donde R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo,

carbociclo $-C(O)R_1$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_1$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_1$, $-N(H)OR_1$, $-(CH_2)_nC(O)OR_1$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$, $-(CH_2)$n-carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$,

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_1$, CO_2H, $-NR_1$, $-NOR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$;

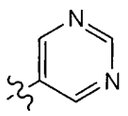
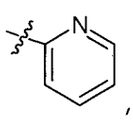
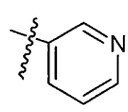
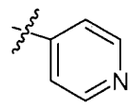
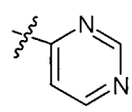
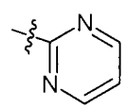
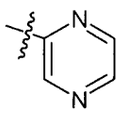
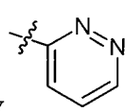
R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_1$, $-NR_1$, $-NOR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$;
en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

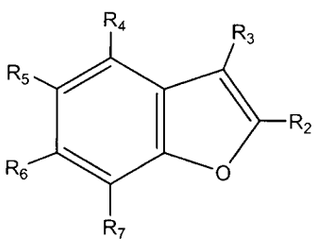
cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido.

En diversas formas de realización del compuesto de la fórmula VI: 54: R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_1$, $-OR_1$, $-NR_1$, $-N(H)OR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$, $-(CH_2)_nCN$; R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo

C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo; R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH; R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; n = 0, 1, 2 ó 3; cualquier heteroarilo está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

, y

, y puede estar opcionalmente sustituido; cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; y todas sus combinaciones y subcombinaciones.

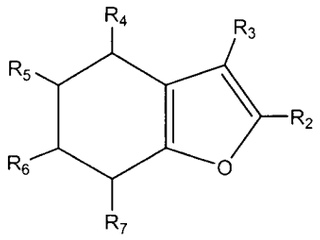
En diversas formas de realización, el compuesto de la fórmula VI tiene la estructura:



Fórmula VIa

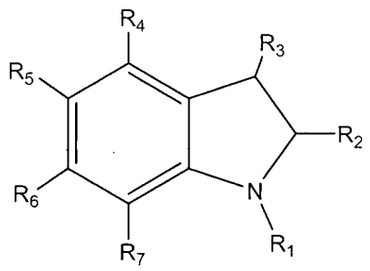
En diversas formas de realización, el compuesto de la fórmula VII tiene la estructura:

Fórmula VIa



Fórmula VIb

Otros compuestos de utilidad tienen la fórmula VII:



Fórmula VII

en donde R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$, $-(CH_2)$n-carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$,

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, -

SO_2R_8;

R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo,

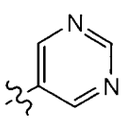
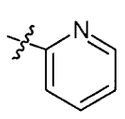
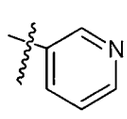
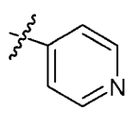
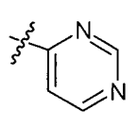
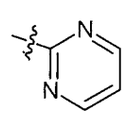
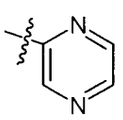
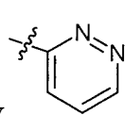
en donde R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

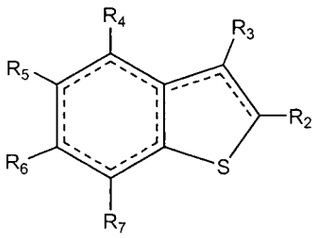
cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido.

En diferentes formas de realización del compuesto de la fórmula VII:
R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo y $(CH_2)_nNCOCH_3$; R_2, R_3, R_4, y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo

C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$; R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$;R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$; R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$; R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$; R_6 es H; R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo; R_1 es H; cualquier heteroarilo está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

, y

, y puede estar opcionalmente sustituido; cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; y sus combinaciones y subcombinaciones.

Otros compuestos tienen la fórmula VIII



Fórmula VIII

en donde

‖ indica un enlace doble o simple;

en donde R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_1$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_1$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_1$, $-N(H)OR_1$, $-(CH_2)_nC(O)OR_1$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$, $-(CH_2)$n-carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$,

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_1$, CO_2H, $-NR_1$, $-NOR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$;

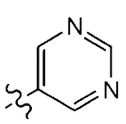
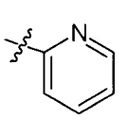
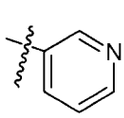
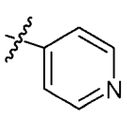
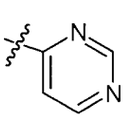
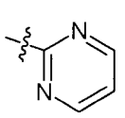
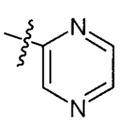
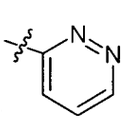
R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_1$, $-NR_1$, $-NOR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$;

en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

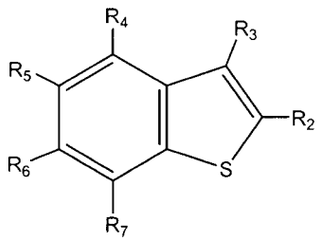
n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido.

En diversas formas de realización del compuesto de la fórmula VIII: R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_1$, $-OR_1$, $-NR_1$, $-N(H)OR_1$, $-NO_2$, $-SR_1$, $-SOR_1$, $-SO_2R_1$, $-(CH_2)_nCN$; R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo; R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH; R_1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6; n = 0, 1, 2 ó 3; cualquier heteroarilo está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

, y

, y puede estar opcionalmente sustituido; cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; y todas sus combinaciones y subcombinaciones.

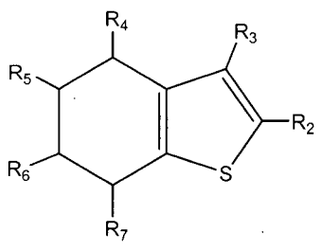
En ciertos casos, los compuestos de la fórmula VIII tienen la estructura:



;

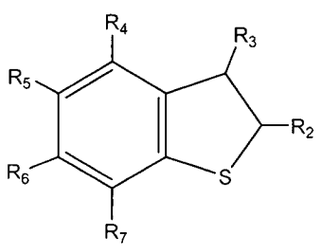
Fórmula VIIIa

En ciertos casos, los compuestos tienen la fórmula VIII tienen la estructura:



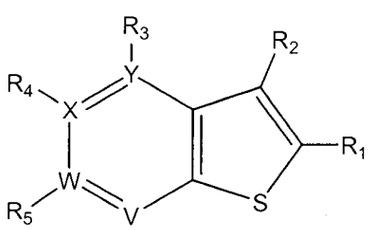
Fórmula VIIIb

En ciertos casos, los compuestos tienen la fórmula IX tienen la estructura:



Fórmula VIIIc

Los compuestos que tienen la fórmula IX también son de utilidad:



Fórmula IX

en donde
cada uno de V, W, X e Y es de modo independiente C o N;

R_1, R_2 y R_3 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R, -$(CH_2)_n$C(O)NO, -$(CH_2)_n$N(H)-arilo, -C(O)N(H)-arilo, -OR, -C(O)N(OH)(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(H)(NH_2), -NR, -N(H)OR, -$(CH_2)_n$C(O)OR_8, -S$(CH_2)_n$$CO_2H$, -N$(CH_2)_n$$CO_2H$, -ON(H)$(CH_2)_n$$CO_2H$, -$SO_3H$, -$PO_3H_2$ -$(CH_2)_n$arilo, -$(CH_2)_n$$NH_2$, -$(CH_2)_n$N(OH)(arilo C_1-C_6), -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R, -$(CH_2)_n$CN, -$(CH_2)_n$O-carbociclo, -$(CH_2)_n$S-carbociclo, -$(CH_2)_n$S-cicloalquilo, -$(CH_2)_n$S$(O)_2$-carbociclo, -$(CH_2)_n$S$(O)_2$-carbociclo, -$(CH_2)_n$N(H)carbociclo, $(CH_2)_n$$NCOCH_3$, -$(CH_2)$n-carbociclo, -O$(CH_2)_n$$CO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_n$$CN_5H$, -$B(OH)_2$, -$(CH_2)_n$N(OH),

R_4 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R, CO_2H, -NR, -NOR, -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R;

R_5 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, -OR_8, -NR_8, -NOR, -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R;

en donde R es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

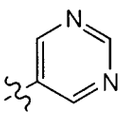
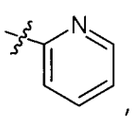
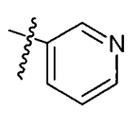
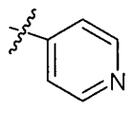
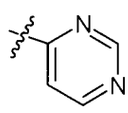
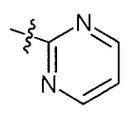
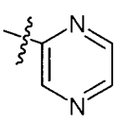
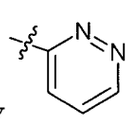
cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar

opcionalmente sustituido.

En diversas formas de realización de la fórmula X: R_1, R_2 y R_3 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R, -$(CH_2)_n$C(O)NO, -$(CH_2)_n$N(H)-arilo, -C(O)N(H)-arilo, -OR, -C(O)N(OH)(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(H)(NH_2), -NR, -N(H)OR, -$(CH_2)_n$C(O)OR, -S$(CH_2)_n$$CO_2H$, -N$(CH_2)_n$$CO_2H$, -ON(H)$(CH_2)_n$$CO_2H$, -$SO_3H$, -$PO_3H_2$ -$(CH_2)_n$arilo, -$(CH_2)_n$$NH_2$, -$(CH_2)_n$N(OH)(arilo C_1-C_6), -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R, -$(CH_2)_n$CN, -$(CH_2)_n$O-carbociclo, -$(CH_2)_n$S-carbociclo, -$(CH_2)_n$S-cicloalquilo, -$(CH_2)_n$S(O)2-carbociclo, -$(CH_2)_n$$S(O)_2$-carbociclo, -$(CH_2)_n$N(H)carbociclo y $(CH_2)_n$$NCOCH_3$; R_1, R_2 y R_3 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo-C(O)R, -$(CH_2)_n$C(O)NO, -$(CH_2)_n$N(H)-arilo, -C(O)N(H)-arilo, -OR, -C(O)N(OH)(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(H)(NH_2), -NR, -N(H)OR, -$(CH_2)_n$C(O)OR; R_1, R_2 y R_3 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R, -$(CH_2)_n$C(O)NO, -$(CH_2)_n$N(H)-arilo, -C(O)N(H)-arilo, -OR;

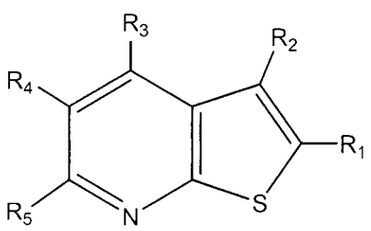
R_4 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo-C(O)R, -NR, -NOR, -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R;

R_4 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo-C(O)R; R_5 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, -OR, -NR, -NOR, -NO_2, -SR, -SOR, -SO_2R; cualquier heteroarilo está seleccionado de:

, y puede estar opcionalmente sustituido; cualquier arilo es un fenilo; cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo; cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo; uno de V, W, X e Y es N y el resto son C.

En algunos casos, el compuesto de la fórmula IX tiene la estructura:



Fórmula IXa

Todos los núcleos de indol pueden incluir un tercer anillo fusionado.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_1-C_{12} indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en él (es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). El término "haloalquilo" se

refiere a un alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno están reemplazados por halo e incluye restos de alquilo en las que todos los hidrógenos fueron reemplazados por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto de alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen, pero sin limitación, grupos bencilo y 9-fluorenilo.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales de -NH(alquilo) y $-N(alquilo)_2$, respectivamente. El término "aralquilamino" se refiere a un radical -NH(aralquilo). El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. Así, por ejemplo, alcoxi o alcoxilo se pueden referir a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y sus combinaciones, unida a la estructura principal a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen uno a cuatro carbonos. El término "mercapto" se refiere a un radical SH. El término "tioalcoxi" se refiere a un radical -S-alquilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos, en donde cualquier átomo de anillo capaz de sustitución puede estar sustituido con un sustituyente. Ejemplos de restos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antracenilo. En un sistema de anillos aromáticos múltiples, sólo un anillo necesita ser aromático. En algunos casos, todos los anillos son aromáticos.

El término "cicloalquilo" tal como se emplea en la presente incluye grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen 3 a 12 carbonos, en donde cualquier átomo del anillo capaz de sustitución puede estar sustituido con un sustituyente. Los ejemplos de restos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, norbornilo, ciclopropilo, ciclohexilo y adamantilo.

El término "carbociclo" tal como se emplea en la presente incluye grupos hidrocarbonados saturados, parcialmente insaturados o insaturados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen 3 a 12 carbonos, en donde cualquier átomo de anillo capaz de sustitución puede estar sustituido con un sustituyente. Los carbociclos puede ser aromático, por ejemplo, un grupo fenilo es un grupo de un carbociclo. Un subgrupo de carbociclos son carbociclos no aromáticos.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente de alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar también sustituido por sustituyentes.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno que forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unido a nitrógeno y un sulfóxido o sulfona cuando está unido a azufre.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono- y bicíclicos (sólo un anillo necesita ser aromático) que tienen de 5 a 14, con preferencia 5 a 10 átomos del anillo tales como 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos

del anillo (mono- o bicíclicos), en donde uno o varios de los átomos del anillo son distintos de carbono, tales como nitrógeno, azufre, oxígeno como parte del sistema de anillos. Los ejemplos de sistemas de anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación: pirrol, imidazol, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, pirazol, triazol, tetrazol, indol, isoindol, indolina (es decir, 2,3-dihidroindol), isoindolina (es decir, 1,3-dihidroisoindol), benzotiofeno, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, benzodioxol, benzotiadiazol, benzotriazol, benzoxazol, 2,1,3-benzoxadiazol, benzopirazol, 2,1,3-benzotiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, bencimidazol, indazol y benzodioxano. Los ejemplos adicionales se describen más abajo. Los subgrupos importantes incluyen heteroarilos monocíclicos y heteroarilos bicíclicos.

El término "heterocíclico" se refiere a anillos insaturados, parcialmente saturados y completamente saturados, monocíclicos y bicíclicos que tienen de 4 a 14, con preferencia de 4 a 10 átomos del anillo que tienen uno o varios heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno) como parte del sistema de anillos, siendo el resto carbono, tales como, por ejemplo, los grupos heteroarilo mencionados con anterioridad, así como los correspondientes anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos saturados, pero sin limitación, son azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y tiomorfolina. Los ejemplos adicionales se describen más abajo.

Los heterociclos que tienen un anillo de 5 miembros incluyen, pero sin limitación: tiofeno, furano y pirrol,

tiazol, oxazol y imidazol, isotiazol, isoxazol y pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,4-oxatriazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,2,3,4-tiadiazol.

Los heterociclos saturados de 5 ó 6 miembros incluyen, pero sin limitación: piperidina y piperidina sustituida; piirolidina y pirrolidina sustituida; azetidina y azetidina sustituida; piperazina y piperazina sustituida; morfolina y morfolina sustituida; tiomorfolina y tiomorfolina sustituida y su sulfóxido y derivados de sulfona; tioéteres, tioéteres sutituidos, sus sulfóxidos y sulfonas; éteres y éteres sustituidos; 1,4-tioeter-éteres y derivados de 1,4-dioxano; 1,4-bis-tioéteres, sus sulfóxidos y sulfonas. También están incluidos tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, piperidina, dihidropirrol, 1,3-ditiolano, 1,2-ditiolano, isoxazolidina, isotiazolidina, pirazolidina, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, 3,6-dihidro-2H-tiopirano, 3,4-dihidro-2H-tiopirano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,2,3,4-tetrahidropiridina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, y similares.

Los heteroarilos de anillos de 6 miembros incluyen, pero sin limitación: piridina; pirimidina; pirazina; piridazina; 1,2,3-triazina; 1,2,4-triazina; 1,3,5-triazina; 1,2,3,4-tetrazina; 1,2,3,5-tetrazina; 1,2,4,5-tetrazina; y pentazina.

Los carbociclos incluyen, pero sin limitación: ciclohexilo y ciclohexilo sustituido; ciclopentilo y ciclopentilo sustituido; ciclobutilo y ciclobutilo sustituido; ciclopropilo y ciclopropilo sustituido;

ciclohexenilo y ciclohexenilo sustituido; ciclopentenilo y ciclopentenilo sustituido; y ciclobutenilo y ciclobutenilo sustituido.

Los sistemas de anillos heteroaromáticos 6,5-fusionados que tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de N, O y S, incluyen, pero sin limitación: 1,3-benzoxazol-2-ilo; 1,3-benzoxazol-4-ilo; 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo; 1,3-benzoxazol-7-ilo; 1,3-benzotiazol-2-ilo; 1,3-benzotiazol-4-ilo; 1,3-benzotiazol-5-ilo; 1,3-benzotiazol-6-ilo; 1,3-benzotiazol-7-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-6-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-7-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-4-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-5-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-7-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-4-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-7-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-6-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-b]pirazin-6-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-a]pirimidin-2-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-a]pirimidin-7-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-a]pirimidin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridazin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridazin-5-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-c]piridazin-4-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]piridazin-4-ilo; [1,3]tiazolo[4,5-d]piridazin-7-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridazin-6-ilo; [1,3]tiazolo[5,4-c]piridazin-4-ilo, [1,3]tiazolo[5,4-c]piridazin-3-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-c]piridazin-6-ilo;

[1,3]oxazolo[5,4-c]piridazin-4-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-c]piridazin-3-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]piridazin-4-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]piridazin-7-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridazin-6-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridazin-3-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridazin-4-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-2-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]pirazin-2-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]pirazin-5-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]pirazin-6-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-5-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-6-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-7-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-4-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-6-ilo; [1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-7-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-7-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-6-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-4-ilo; [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-7-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-6-ilo, [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-5-ilo; furo[2,3-b]piridin-2-ilo, furo[2,3-b]piridin-3-ilo, furo[2,3-b]piridin-4-ilo, furo[2,3-b]piridin-5-ilo, furo[2,3-b]piridin-6-ilo; furo[2,3-c]piridin-2-ilo, furo[2,3-c]piridin-3-ilo, furo[2,3-c]piridin-4-ilo, furo[2,3-c]piridin-5-ilo, furo[2,3-c]piridin-7-ilo; furo[3,2-c]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-3-ilo, furo[3,2-c]piridin-4-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, furo[3,2-c]piridin-7-ilo; furo[3,2-b]piridin-2-ilo, furo[3,2-b]piridin-3-ilo, furo[3,2-b]piridin-5-ilo, furo[3,2-b]piridin-6-ilo, furo[3,2-b]piridin-7-ilo; tieno[3,2-d]pirimidin-6-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-7-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo; tieno[2,3-d]pirimidin-6-ilo, tieno[2,3-

d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-2-ilo; tieno[2,3-c]piridazin-6-ilo, tieno[2,3-c]piridazin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridazin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridazin-3-ilo; tieno[2,3-d]piridazin-2-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-3-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-4-ilo, tieno[2,3-d]piridazin-7-ilo; tieno[3,2-c]piridazin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridazin-7-ilo, tieno[3,2-c]piridazin-3-ilo, tieno[3,2-c]piridazin-4-ilo; tieno[2,3-b]pirazin-6-ilo, tieno[2,3-b]pirazin-7-ilo, tieno[2,3-b]pirazin-2-ilo, tieno[2,3-b]pirazin-3-ilo; tieno[3,2-b]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-3-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, tieno[3,2-b]piridin-7-ilo; tieno[3,2-c]piridin-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-3-ilo, tieno[3,2-c]piridin-4-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-7-ilo; tieno[2,3-c]piridin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridin-3-ilo, tieno[2,3-c]piridin-4-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-7-ilo; tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo, tieno[2,3-b]piridin-4-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo; 1-benzotiofeno-2-ilo, 1-benzotiofeno-3-ilo, 1-benzotiofeno-4-ilo, 1-benzotiofeno-5-ilo, 1-benzotiofeno-6-ilo, 1-benzotiofeno-7-ilo; 1H-bencimidazol-2-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-bencimidazol-4-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo; 3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilo; 3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-7-ilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilo; 7H-imadazo[4,5-c]piridazin-6-ilo, 7H-imadazo[4,5-c]piridazin-7-ilo, 7H-imadazo[4,5-c]piridazin-4-ilo, 7H-imadazo[4,5-c]piridazin-3-ilo; 1H-imadazo[4,5-d]piridazin-2-ilo, 1H-imadazo[4,5-d]piridazin-1-ilo, 1H-imadazo[4,5-d]piridazin-4-

ilo; 7H-purin-8-ilo, 7H-purin-7-ilo, 7H-purin-2-ilo, 7H-purin-6-ilo; 1H-imadazo[4,5-b]pirazin-2-ilo, 1H-imadazo[4,5-b]pirazin-1-ilo, 1H-imadazo[4,5-b]pirazin-5-ilo; 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-1-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1H-indol-7-ilo; 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-ilo; 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo; 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ilo; 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo; 1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-1-ilo, 1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-4-ilo, 1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-7-ilo; 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-7-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-4-ilo; 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-6-ilo, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-7-ilo, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-5-ilo, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-4-ilo, 7H-pirrolo[2,3-c]piridazin-3-ilo; 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-ilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-ilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-ilo; 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ilo, 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-5-ilo, 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-ilo, 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilo, 5H-

pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ilo; 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilo y 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo.

Entre los sistemas de anillos heteroaromáticos 6,6-fusionados que tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de modo independiente de N, O y S, incluyen, pero sin limitación: 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo, 3-cinolilo, 4-cinolilo, 5-cinolilo, 6-cinolilo, 7-cinolilo, 8-cinolilo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo, 5-quinazolilo, 6-quinazolilo, 7-quinazolilo, 8-quinazolilo, 2-quinoxalilo, 3-quinoxalilo, 5-quinoxalilo, 6-quinoxalilo, 7-quinoxalilo, 8-quinoxalilo, 1,5-naftirid-2-ilo, 1,5-naftirid-3-, 1,5-naftirid-4-ilo, 1,6-naftirid-2-ilo, 1,6-naftirid-3-ilo, 1,6-naftirid-4-ilo, 1,6-naftirid-5-ilo, 1,6-naftirid-7-ilo, 1,6-naftirid-8-ilo, 1,7-naftirid-2-ilo, 1,7-naftirid-3-ilo, 1,7-naftirid-4-ilo, 1,7-naftirid-5-ilo, 1,7-naftirid-6-ilo, 1,7-naftirid-8-ilo, 1,8-naftirid-2-ilo, 1,8-naftirid-3-ilo y 1,8-naftirid-4-ilo.

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo o heteroarilo u otro grupo en cualquier átomo del grupo. El grupo puede estar mono- o polisustituido y, cuando están polisustituidos, los sustituyentes son independientes. Los sustituyentes apropiados incluyen, sin limitación: F, Cl, Br, I, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, aciloxi, halo, hidroxi, ciano, nitro, amino, SO_3H, sulfato, fosfato, perfluoroalquilo, perfluoroalcoxi,

metilendioxi, etilendioxi, carboxilo, oxo, tioxo, imino (alquilo, arilo, aralquilo), $S(O)_n$alquilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$arilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$heteroarilo (donde n es 0-2), $S(O)_n$heterociclilo (donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo y sus combinaciones), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y sus combinaciones), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y sus combinaciones), arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido. En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son, de modo independiente, cualquier sustituyente individual o cualquier grupo de los sustituyentes antes mencionados. En algunos casos, los sustituyentes están seleccionados de: F, Cl, Br e I. En otros casos, los sustituyentes están seleccionados de: halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, hidroxi, ciano, nitro y amino. En algunos casos, los sustituyentes están seleccionados de grupos arilo. En algunos casos, los sustituyentes están seleccionados de grupos heteroarilo. En algunos casos, los sustituyentes están seleccionados de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3. En algunos casos, los sustituyentes están seleccionados de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3 y alcoxilo C_1-C_3.

Se describen las sales, en particular las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los compuestos. Los solvatos son formas de los compuestos en los que el compuesto forma un complejo con moléculas de solvente por coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvato en los que el compuesto se coordina con

agua. Las sales por adición farmacológicamente aceptables tal como se mencionó con anterioridad comprenden las formas de sal por adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos son capaces de formar. Los compuestos que tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento de la forma básica con un ácido apropiado. Los ácidos de ejemplo incluyen ácidos inorgánicos, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido pamoico, ácido benzoico, ácido ascórbico, y similares. Las formas de sales por adición de bases de ejemplo son las sales de sodio, de potasio, de calcio y sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina y aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina y lisina. El término sal por adición tal como se usa en la presente también comprende solvatos que los compuestos y sus sales son capaces de formar, como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Ciertos compuestos pueden existir en formas estereoisoméricas tales como enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas. Las mezclas se pueden separar en constituyentes estereoisoméricamente puros.

Ciertos compuestos pueden ser tautoméricos y diversas mezclas tautoméricas pueden ser de utilidad.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se describen métodos para tratar a un paciente por ansiedad, depresión, bipolar trastorno, obesidad, dolor o un trastorno del sueño, que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente en una cantidad efectiva.

Se describen en la presente: una composición farmacéutica que comprende uno o varios del compuestos, por ejemplo, un compuesto que inhibe FAAH, descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable; un método para tratar el dolor (por ejemplo dolor neuropático) y/o inflamación que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; un método para tratar ansiedad que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; un método para tratar depresión que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; un método para tratar un trastorno del sueño que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; un método para tratar hipertensión que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; un método

para tratar un trastorno gastrointestinal (por ejemplo diarrea y trastorno de intestino inflamatorio) que comprende la administración de un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente; y un método para tratar obesidad que comprende administrar un compuesto descrito en la presente o una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente.

Los compuestos de utilidad incluyen un profármaco de un compuesto descrito en la presente que tiene un resto de hidroxilo, en donde el profármaco de un resto de hidroxi está seleccionado de: (a) un éster que tiene un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena ramificada o lineal, (b) éster de fosfato que tiene grupos alquilo C_1 a C_6 de cadena ramificada o lineal, (c) un carbamato que tiene grupos alquilo C_1 a C_6 de cadena ramificada o lineal y (d) un grupo carbonato que tiene un grupo alquilo C_1 a C_6 de cadena ramificada o lineal.

Ciertos compuestos descritos en la presente inhiben la actividad de FAAH humana (a veces llamada FAAH-1) sin inhibir de manera significativa la actividad de FAAH-2 humana. De esta manera, algunos compuestos tienen una IC_{50} para FAAH-2 que es 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} para FAAH-1.

La inhibición de canales de potasio de hERG puede causar arritmia cardíaca. Ciertos compuestos descritos en la presente inhiben la FAAH humana sin inhibir los canales de potasio de hERG *in vitro* (por ejemplo, cuando se ensayan entre between 3 y 30 μm) y/o *in vivo*.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden tener

actividad hacia enzimas distintas de FAAH. Por ejemplo, ciertos inhibidores de FAAH pueden inhibir COX-1, COX-2, DAO, DP-1, TXA2, CB1/CB2, MAGL, cisLT2, chemerinR y/o CRTH2. En algunos casos, un compuesto descrito en la presente no es un inhibidor de FAAH, pero inhibe uno o varios de COX-1, COX-2, DAO, DP-1, TXA2, CB1/CB2, MAGL, cisLT2, chemerinR y CRTH2. En algunos casos, el compuesto activa CRTH2.

En determinadas formas de realización, los compuestos que inhiben FAAH son selectivos de la inhibición de FAAH respecto de COX-1, COX-2, DAO, DP-1, TXA2, CB1/CB2, MAGL, cisLT2, chemerinR y/o CRTH2. Así, en algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia COX-1 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia COX-2 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia DP-1 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia DAO es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. Así, en algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia TXA2 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia CB1/CB2 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia MAGL es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia cisLT2 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia chemerinR es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un

compuesto hacia FAAH. En algunos casos, la IC_{50} de un compuesto hacia CRTH2 es al menos 5, 10, 15, 20, 50, 100, 500 ó 1000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH.

Algunos compuestos que inhiben la FAAH son selectivos y no inhiben significativamente uno o varios de tubulina, PDE4 y PLA2. Los compuestos selectivos tienen una IC_{50} de un compuesto hacia uno o varios de tubulina, PDE4 y PLA2 que es al menos 500, 1000 ó 10.000 veces la IC_{50} de un compuesto hacia FAAH.

En algunas formas de realización, la composición se administra a un paciente que no está siendo tratado con un NSAID no selectivo, por ejemplo, un paciente que no está siendo tratado con indometacina.

En determinadas formas de realización, los compuestos se administran en combinación con un segundo compuesto de utilidad para reducir inflamación o dolor.

El sujeto puede ser un mamífero, con preferencia un humano. La identificación de un sujeto que necesita de dicho tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional del cuidado de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, mensurable por medio de un ensayo o un método de diagnóstico).

El término "tratar" o "tratado" se refiere a la administración de un compuesto descrito en la presente a un sujeto con la finalidad de curar, sanar, aliviar, moderar, alterar, remediar, mejorar o afectar una enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición hacia la enfermedad.

"Una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, mensurable por medio de algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto). Una cantidad efectiva del compuesto descrito con anterioridad puede variar de aproximadamente 0,05 mg/Kg a aproximadamente 500 mg/Kg, de modo alternativo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/Kg. Las dosis efectivas también variarán según la vía de administración, así como la posibilidad de uso conjunto con otros agentes.

El término "mamífero" incluye, por ejemplo, ratones, hámsteres, ratas, vacas, ovejas, cerdos, cabras y caballos, monos, perros (por ejemplo, *Canis familiaris*), gatos, conejos, conejillos de Indicas y primates, incluyendo humanos.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, después de la administración y la absorción, liberan el fármaco *in vivo* a través de un proceso metabólico. Los profármacos de ejemplo incluyen amidas de acilo de los compuestos amino descritos en la presente tales como amidas de ácidos alcanoicos (C_1 a C_6), amidas de ácidos de arilo (por ejemplo, ácido benzoico) y ácidos de alcan (C_1 a C_6)dioicos.

También se describen profármacos que se convierten *in vivo* de modo que R_5 se vuelve un grupo hidroxilo. Así, en la forma profarmacológica de los compuestos que tienen la fórmula I o la fórmula II, R_5 es un grupo que se convierte en un grupo hidroxilo. Por ejemplo, en una forma

profarmacológica de los compuestos que tienen la fórmula I o la fórmula II, R_5 puede ser un grupo carbonato, éster, carbamato, éster de fosfato o un grupo similar.

Los detalles de una o varias formas de realización de la invención se establecen en la presente. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán obvias a partir de la descripción y los dibujos y de las reivindicaciones. Las patentes, solicitudes de patente y publicaciones referenciadas en la presente se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es una tabla que provee la IC_{50} de COX-1 (ensayo enzimático purificado) y la IC_{50} de COX-2 (ensayo enzimático purificado) para una cantidad de compuestos. Todos los números son en unidades μm.

La FIG. 2a es una tabla que provee datos de la actividad de CRTH2 para una cantidad de compuestos que son agonistas de CRTH2. Los compuestos se ensayaron en cuanto a la actividad agonista de CRTH2 a 10 y 1 μM.

La FIG. 2b es una tabla que provee datos de la actividad de CRTH2 para una cantidad de compuestos, algunos de los cuales son antagonistas de CRTH2. Los compuestos se ensayaron en cuanto a la actividad antagonista de CRTH2 a 10 μM.

La FIG. 3 es una tabla que provee datos de la actividad de COX, FAAH, CRTH2, DAO y DP-1 para una cantidad de compuestos.

La FIG. 4 es una tabla que provee datos de la actividad de DAO para una cantidad de compuestos.

La FIG. 5 es una tabla que provee datos de la actividad de DAO, FAAH y COX para una cantidad de compuestos.

La FIG. 6 es una tabla que provee datos de la actividad de COX para una cantidad de compuestos.

La FIG. 7 es una tabla que provee datos de la actividad de CRTH2 para una cantidad de compuestos.

La FIG. 8A y la FIG. 8B son tablas que proveen datos de la actividad de DAO y DP-1 para una cantidad de compuestos.

Las FIGS. 9A, 9B, 9C y 9D son tablas que proveen datos de la actividad de FAAH para una cantidad de compuestos. Los valores de estas figuras se basan en los resultados de entre 1 y 6 o más experimentos.

La FIG. 10 es una tabla que provee datos de la actividad de TXA_2 para una cantidad de compuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden tener actividad hacia enzimas/proteínas distintas de FAAH. Por ejemplo, ciertos inhibidores de FAAH pueden inhibir COX-1, COX-2, DAO, DP-1, TXA2, CB1/CB2, MAGL, cisLT2, chemerin R, y/o CRTH2. En algunos casos, un compuesto descrito en la presente no es un inhibidor de FAAH, pero inhibe uno o varios de COX-1, COX-2, DAO, DP-1, TXA2, CB1/CB2, MAGL, cisLT2, chemerinR y/o CRTH2.

Se espera que ciertos compuestos tengan una mayor semivida en el cuerpo humano en comparación con ciertos compuestos estructuralmente relacionados.

Se espera que ciertos compuestos tengan una toxicidad renal y/o gástrica reducida en comparación con ciertos compuestos estructuralmente relacionados.

Ejemplos

Se describen ciertos compuestos de utilidad a continuación.

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 195 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,43 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 6,61 (dd, 1H, *J* = 8,7, 2,1 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 169 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,35 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 174 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,34 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

punto de fusión 137 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,77 (dd, 1H, *J* = 5,0, 1,2 Hz), 7,54 (dd, 1H, *J* = 3,9, 1,2 Hz), 7,15 (dd, 1H, *J* = 5,0, 3,9 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 152 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,35 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,06 (d, 1H, *J* = 12,3), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,81 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 197 °C

^{1}H RMN (CD_3OD/300 MHz) 7,40 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 3,64 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

punto de fusión 219 °C

^{1}H RMN (CD_3OD/300 MHz) 7,97 (dd, 1H, *J* = 5,1, 1,2 Hz), 7,59 (dd, 1H, *J* = 3,9, 1,2 Hz), 7,22 (dd, 1H, *J* = 5,1, 3,9 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 3,65 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

punto de fusión 129 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,62 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 2,7), 6,86 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,04-1,32 (m, 10H).

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,50 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,95 (d, 1H, *J* = 2,1), 6,73 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,1 Hz), 3,53 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,00-1,05 (m, 10H).

ácido {1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

punto de fusión 153 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 8,71 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 8,27 (dd, 1H, *J* = 8,1, 2,7 Hz), 7,98 (dd, 1H, *J* = 8,1, 2,7 Hz), 7,48 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,97 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,76 (dd, 1H, *J* = 8,7, 2,4 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

punto de fusión 104 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,72 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,1), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,05-1,27 (m, 10H).

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

aceite amarillo

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,16 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 2,7), 6,81 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,58-3,30 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 6H).

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

punto de fusión 235 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 6,99 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,79 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 3,47 (s, 2H), 3,47-3,30 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,72-1,43 (m, 6H).

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-2-ilacetamida

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 9,38(bs, 1H), 8,40-8,34(m, 2H), 7,82-7,73(m, 2H), 7,30-7,25(m, 2H), 7,09(d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 6,94(d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 6,88-6,84(m, 1H), 5,32(s, 2H), 3,86(s, 3H), 2,67(s, 3H).

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-2-ilacetamida

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 9,98(bs, 1H), 9,02(s, 1H), 8,40(d, 1H, *J* = 4,2Hz), 8,30(d, 1H, *J* =8,4Hz), 7,99(d, 1H, *J* =2,7Hz), 7,77(td, 1H, *J* =1,5, 8,1Hz), 7,31(d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,16-7,10)m, 3H), 6,92(dd, 1H, *J* = 2,7, 9,0 Hz), 5,35(s, 2H), 3,93(s, 3H).

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-ciclohexil-2-oxoacetamida

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300MHz) 7,73(d, 1H, *J* = 2,7Hz), 7,26(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,07(d, 1H, *J* = 9,0Hz), 6,93(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 6,84(dd, 1H, *J* = 2,7, 9,0Hz), 6,74(brd, 1H, *J* = 8,4Hz), 5,30(s, 2H), 3,88(m, 1H), 3,87(s, 3H), 2,64(s, 3H), 2,05-1,10(m, 10H).

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-ciclopropil-2-oxoacetamida

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300MHz) 7,72(d, 1H, *J* = 2,1Hz), 7,26(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,07(d, 1H, *J* = 9,0Hz), 6,92(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 6,83(dd, 1H, *J* = 2,1, 9,0Hz), 5,29(s, 2H), 3,87(s, 3H), 2,88(m, 1H), 2,63(s, 3H), 0,91(m, 2H), 0,65(m, 2H).

ácido [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](oxo)acético

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300MHz) 7,92(d, 1H, *J* = 2,7Hz), 7,28(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 7,12(d, 1H, *J* = 8,7Hz), 6,94(d, 2H, *J* = 8,7Hz), 6,90(dd, 1H, *J* = 2,7, 8,7Hz), 5,35(s, 2H), 3,90(s, 3H), 2,74(s, 3H).

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300MHz) 8,64(m, 1H), 7,75(m, 2H), 7,65(m, 2H), 7,39-7,23(m, 4H), 7,11(d, 1H, *J* = 9,0Hz), 6,94(d, 2H, *J* = 8,4Hz), 6,83(dd, 1H, *J* = 2,7, 9,0Hz), 5,32(s, 2H), 3,37(s, 3H), 2,54(s, 3H).

Compuestos adicionales de utilidad

Los compuestos de utilidad son:

ácido [6-cloro-1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,4-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-

il]acético

ácido [1-(3-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-carbaldehído

ácido (2E)-3-{5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acrílico

ácido {5-metoxi-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {4,6-dicloro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {2-cloro-3-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-1-il}acético

ácido (2Z)-{2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1,2-dihidro-3H-indol-3-iliden}acético

ácido [6-cloro-1-(3,5-dimetilbencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido {1-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético

ácido {5-metoxi-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {2-oxo-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}acético

ácido {6-cloro-1-[3-(difluorometoxi)bencil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético

ácido {5,6-dicloro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {2-cloro-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {5-cloro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido {5-cloro-2-metil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-3-il}acético

(1-benzoil-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo

[1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

[1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de metilo

[6-fluoro-1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

{6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de metilo

{6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de metilo

ácido {5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

ácido (2E)-3-{5-metoxi-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-

1H-indol-3-il}acrílico

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-nitrobencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido (5-fluoro-2-metil-1-{[4-(metilsulfonil)fenil]sulfonil}-1H-indol-3-il)acético

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-1H-indol-3-il)acético

ácido [6-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

{6-fluoro-2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

acetato de 6-cloro-2,3-dimetil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol

{5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

[5-hidroxi-2-metil-1-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

[1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(2-tienilcarbonil)-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[6-cloro-1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de metilo

[6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

[6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acetato de metilo

{6-cloro-2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acetato de metilo

1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo

{5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}(oxo)acetato de metilo

ácido {6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético

(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-ciclohexil-N-metil-2-oxoacetamida

O-metiloxima de [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

1-[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]-2-morfolin-4-il-2-oxoetanona

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piperidin-1-ilacetamida

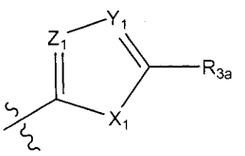
O-metiloxima de [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida

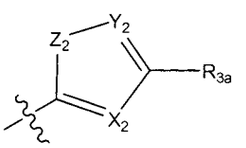
Derivados de ácidos de indol

Los compuestos adicionales de la fórmula I incluyen derivados de los compuestos en la siguiente sección intitulada "Ácidos de indol", en la que: (1) el grupo (por ejemplo, el grupo $-CH_2C(O)OH$) en la posición 3 del grupo

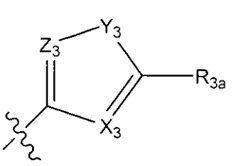
indol está reemplazado por $-C(O)R_3$, en donde R_3 es el R_3 de la fórmula I. En algunos casos, R_3 está seleccionado de: R_{3x}, R_{3y} y R_{3z} en donde:



R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (a) O, N y N, respectivamente; (b) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (c) O, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) O, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (e) S, N y N, respectivamente; (f) S, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (g) S, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (h) S, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (i) $N(R_{3b})$, N y N, respectivamente; (j) $N(R_{3b})$, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (k) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y N respectivamente;



R_{3y} es , en donde X_2, Y_2 y Z_2 son: (a) N, N y O, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, N y O, respectivamente; (c) N, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (e) N, N y S, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, N y S, respectivamente; (g) N, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (i) N, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (k) N, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente;



R_{3z} es , en donde X_3, Y_3 y Z_3 son: (a) N, O y N,

respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente; (c) N, O y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, O y C, respectivamente; (e) N, S y N, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (g) N, S y C, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, S y $C(R_{3c})$, respectivamente; (i) N, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (k) N, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente;

R_{3a} está seleccionado de:
H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3a} y el carbono al que está unido junto con Y_1, Y_2 o Y_3 puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos del anillo o R_{3a} está ausente.

R_{3b} está seleccionado de:
H, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$

opcionalmente sustituido, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{3c} está seleccionado de:
H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3c} y el carbono al que está unido junto con un átomo de anillo unido al carbono al que R_{3c} está unido puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos de anillo.

Ácidos de indol

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético;
ácido {6-fluoro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;
ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;
ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;
ácido {6-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {6-fluoro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

(6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-6-

fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {6-cloro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {6-cloro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

(6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

{6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido {6-fluoro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

(1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-

2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido {6-cloro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {6-fluoro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {6-cloro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-

il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-6-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-fluoro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

---

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-fluoro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-cloro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-

3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-cloro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-hidroxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-hidroxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

{4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-fluoro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-cloro-1-[(5-fluorotien-2-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-2-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-2-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-2-il]carbonil}-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-2-

il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-2-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-2-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-2-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {4-fluoro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tien-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido {4-cloro-1-[(5-fluorotien-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-clorotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-

metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-bromotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-1-[(5-hidroxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-1-[(5-metoxitien-3-il)carbonil]-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido {1-[(5-etoxitien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(pentafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido {4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metiltien-3-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il}acético;

ácido (1-{[5-(difluorometil)tien-3-il]carbonil}-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(trifluorometil)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido (4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-{[5-(metiltio)tien-3-il]carbonil}-*1H*-indol-3-il)acético;

ácido [1-({5-[(difluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(trifluorometil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(pentafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético;

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({5-[(1,1,2,2-tetrafluoroetil)tio]tien-3-il}carbonil)-*1H*-indol-3-il]acético; y

ácido {1-[(5-cianotien-3-il)carbonil]-4-cloro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético.

ácido [6-cloro-1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-

indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-2-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-3-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piridin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-

ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-4-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-

il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperazin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(ciclopentilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(ciclopentilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclopentilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-

indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclopentilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclopentilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acetic aci[6-cloro-1-(ciclobutilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(ciclobutilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclobutilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [4-cloro-1-(ciclobutilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(ciclobutilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il]acético

ácido {1-[(4-clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético

ácido {6-cloro-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético

ácido {6-cloro-1-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-2-metil-

1H-indol-3-il}acético

ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-({4-[(trifluorometil)tio]fenil}sulfonil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-({4-[(trifluorometil)tio]fenil}sulfonil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(4-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3,4-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(4-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-cloro-1-(4-trifluorometoxibencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético

ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-3-il]acético

ácido 3-[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico;

ácido 4-[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]butanoico;

3-[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoroacetona;

2-[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-iletanona;

2-[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(1,3-oxazol-2-il)etanona;

ácido 2-{[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil}-1,3-oxazol-4-carboxílico; y

ácido 2-{[6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil}-1,3-oxazol-5-carboxílico.

ácido [6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-cloro-5-fluoro-1-(3-trifluorometoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometilbencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometoxibencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-cloro-2-metil-1H-indol-3-il]acético; ácido [5-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [5-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxibencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [5-cloro-1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxibencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético; ácido 3-[6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]propanoico; ácido [1-(3-clorobencil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-fluoro-2,5-dimetil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [6-fluoro-2,5-dimetil-1-(3-trifluorometoxibencil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-clorobencil)-6-fluoro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometilbencil)-6-fluoro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometoxibencil)-6-fluoro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-fluoro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2-metil-5-

(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometoxibencil)-6-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; ácido [1-(3-trifluorometilbencil)-6-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético; y ácido [1-(3-clorobencil)-6-cloro-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]acético

(6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo
(4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo
{1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona
2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)etanona
5-(benciloxi)-1-butil-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo
1-bencil-5-[3-(bencilamino)-2-hidroxipropoxi]-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de etilo
clorhidrato de 4-[(dimetilamino)metil]-5-hidroxi-2-metil-1-fenil-1H-indol-3-carboxilato de etilo
1-bencil-4-[(dimetilamino)metil]-5-hidroxi-2-fenil-1H-indol-3-carboxilato de etilo
ácido 2-(2-naftil)-1H-indol-3-carboxílico.

ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-4-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-7-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético
ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(2-feniletil)-1H-indol-3-il]acético
ácido [5-hidroxi-2-(2-feniletil)-1H-indol-3-il]acético
ácido (1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-2-etil-4-hidroxi-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-2-etil-6-hidroxi-1H-indol-3-il)acético
ácido (1-bencil-2-etil-7-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-4-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-7-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

ácido (1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-

il]acético

ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-

il]acético

ácido [2-fluoro-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-bromo-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-cloro-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2-fluoro-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-

7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-4-

carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-2-etil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-2-etil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-2-etil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-4-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-7-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-

carboxílico

ácido 4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

ácido 4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

1-bencil-2-metil-3-(5H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-4-ol

ácido [2-metil-1-(3-trifluorometoxilbencil)indolizin-3-il]acético

ácido [2-cloro-5-metoxi-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [7-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2,7-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2,5,6-tricloro-3-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-1-il]acético

ácido [2,5,6-tricloro-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2,6-dicloro-3-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-1-il]acético

ácido [2,5-dicloro-3-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-1-il]acético

ácido [2,6-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acético

ácido [2,5-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acético

ácido (2E)-3-[2,6-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico

ácido (2E)-3-[2,5,6-tricloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico

ácido (2E)-3-[6-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico

Compuestos adicionales

Los compuestos de utilidad adicionales incluyen: 5-Nitroindol; 5-Metoxi-2-metilindol

ácido 5-Metoxiindol-3-carboxaldehído; 5-Metoxiindol; ácido indol-2-carboxílico

Indol-3-carbinol; hidrazida de ácido indol-3-acético; 5-Indolol; 5-Fluoroindol; indol-2-carboxilato de etilo; 5-hidroxi-2-metilindol-3-carboxilato de etilo; Indol-5-carbonitrilo; 5-Cloroindol; 5-Bromoindol; 5-Benciloxiindol; 5-Aminoindol;

clorhidrato de 6-fluorotriptamina; N-Acetil-5-hidroxitriptamina; 4-Cianoindol

7-Nitroindol; 7-Benciloxiindol; 1-(ter-Butoxicarbonil)-5-cloroindol; Indol-4-carboxaldehído; Indol-7-carboxaldehído; indol-6-carboxilato de metilo; 3-Indolacetonitrilo; ácido indol-6-carboxílico; ácido indol-5-carboxílico; (5-Benciloxiindol-3-il)acetonitrilo; (6-Metoxiindol-3-ilmetil)dimetilamina; 5-yodoindol; 5-bromoindol-1-carboxilato

de ter-butilo
ácido 5-hidroxiindol-3-acético; 2-(4-Fluorofenil)-1H-indol-3-carboxaldehído
3-(2-Hidroxietil)indol; 2-fenilindol-3-carboxaldehído; 5-Cloroindol-3-carboxaldehído; 5-Amino-2-metilindol; 4-Aminoindol
7-Bromo-2-metilindol; 6-Bromoindol; 2-Metil-5-nitroindol; 5-Bromoindol-3-carboxaldehído; 1-indolecarboxilato de ter-butilo; Indol-5-carboxaldehído; 5-Fluoro-2-metilindol; indol-5-carboxilato de metilo; 1-Metilindol-2-carboxaldehído; 5-Metoxi-4-metilindol; 7-Cloroindol; 7-Bromoindol
6-Fluoroindol; ácido 1-Metilindol-3-carboxílico; 4-Fluoroindol
3-(Trifluoroacetil)indol; 2-(2-Aminofenil)indol; 3-(2-Bromoetil)indol
1-Acetil-3-indolcarboxaldehído; 1-Metilindol-3-carboxaldehído; clorhidrato de 5-aminoindol; 5-Metoxitriptamina; indol-4-carboxilato de metilo
4-Nitroindol; 2-Metilindol-3-carboxaldehído; 4-Metoxiindol; ácido indol-4-carboxílico; 5,6-Dimetoxiindol; 6-Cloroindol; 4-Cloroindol; 4-Benciloxiindol; 5-Metilindol; 4-Indolol; 6-Metoxiindol; 5-cloro-2-indolecarboxilato de etilo; 5-(Benciloxi)indol; 5-Metilindol-3-carboxaldehído,
Indol-3-carboxaldehído; 7-Metoxiindol; 7-Aminoindol; y 3-Acetilindol, todos o algunos de los cuales pueden ser inhibidores de DAO y algunos o todos de los cuales pueden tener una o varias actividades adicionales.

Los inhibidores de DAO pueden incluir los siguientes compuestos:

ácido 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico
2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)fenol

3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)piridin-2-ol

2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)piridin-3-ol

3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)piridin-4-ol

4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)piridin-3-ol

5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-carbonitrilo

3-(aminometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

ácido 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

ácido 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

ácido 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

ácido 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

ácido 2,3,4,4a,5,7a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

ácido 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

ácido 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(3-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(3,5-difluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(3-clorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(2-clorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-

2-carboxílico

ácido 1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 1-(2-hidroxibencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 4-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 3-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

ácido 4-hidroxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

4-hidroxi-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de etilo

ácido 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

ácido 4-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxílico

4-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de etilo

4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de etilo

ácido 2-hidroxi-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

ácido 2-fluoro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxílico

2-fluoro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxilato de etilo

2-hidroxi-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-carboxilato de etilo

ácido 3-(cianometil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

(5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)acetonitrilo

2-(1H-indol-2-il)piridin-3-ol

3-(1H-indol-2-il)piridin-2-ol

3-(1H-indol-2-il)piridin-4-ol

4-(1H-indol-2-il)piridin-3-ol

2-(trifluorometil)-1H-indol-5-ol

2-(trifluorometil)-1H-indol-4-ol

3-(aminometil)-1H-indol-5-ol

5-hidroxi-1H-indol-3-carbonitrilo

ácido 3-(aminometil)-1H-indol-2-carboxílico

ácido 3-(2-aminoetil)-1H-indol-2-carboxílico

ácido 3-ciano-1H-indol-2-carboxílico

ácido 3-(aminometil)-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-(3-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-(3,5-difluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-(3-clorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-(2-clorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

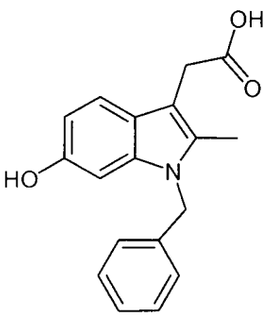
ácido 1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

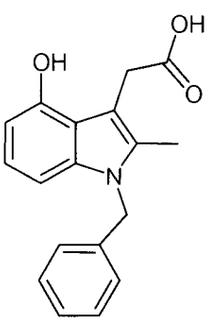
ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

ácido 3-(cianometil)-1H-indol-2-carboxílico

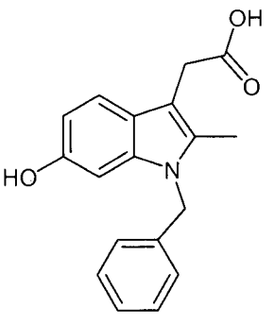
ácido (5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetonitrilo



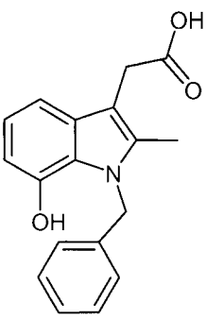
ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



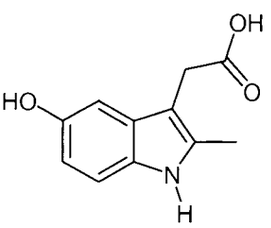
ácido (1-bencil-4-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



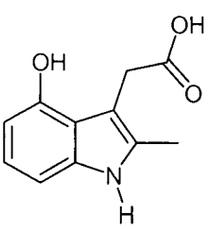
ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



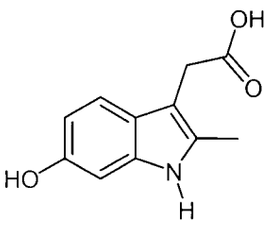
ácido (1-bencil-7-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



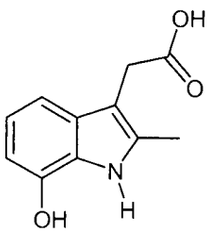
ácido (5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



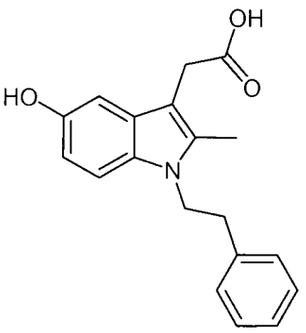
ácido (4-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético



ácido (6-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético

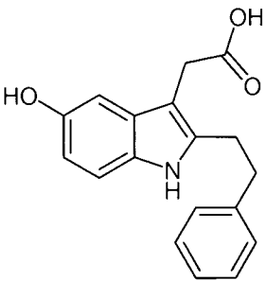


ácido (7-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético

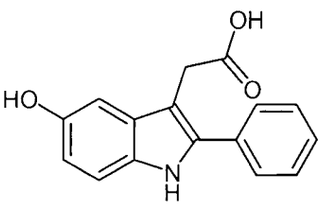


ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(2-feniletil)-1H-indol-3-il]acético

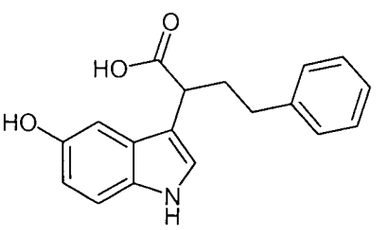
---



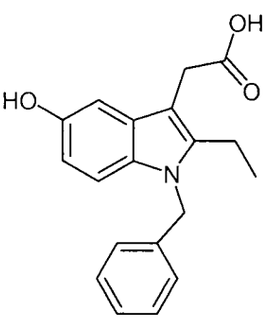
ácido [5-hidroxi-2-(2-feniletil)-1H-indol-3-il]acético



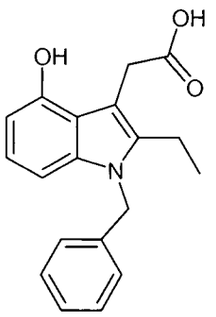
ácido (5-hidroxi-2-fenil-1H-indol-3-il)acético



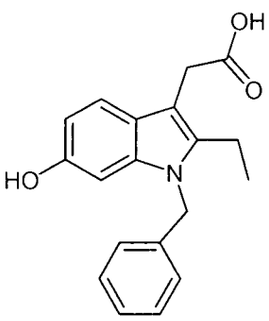
ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-4-fenilbutanoico



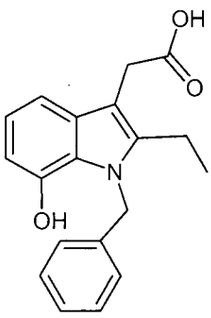
ácido (1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



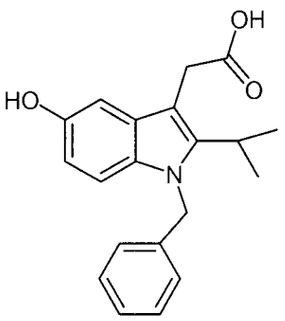
ácido (1-bencil-2-etil-4-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



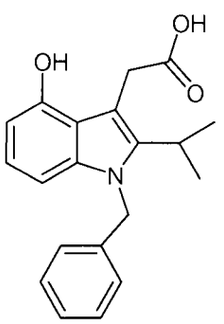
ácido (1-bencil-2-etil-6-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



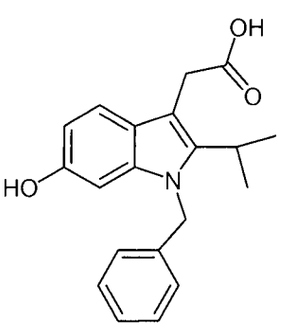
ácido (1-bencil-2-etil-7-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



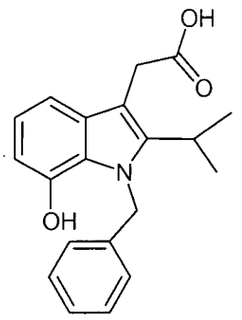
ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético



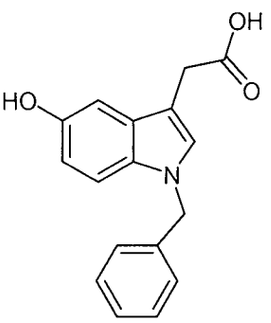
ácido (1-bencil-4-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético



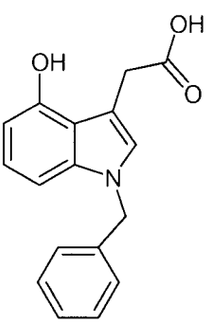
ácido (1-bencil-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético



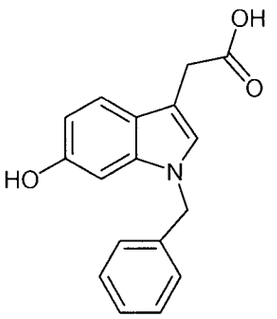
ácido (1-bencil-7-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-il)acético



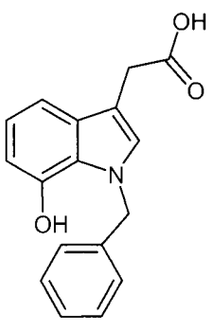
ácido (1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



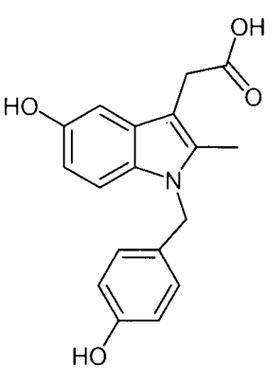
ácido (1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



ácido (1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-il)acético

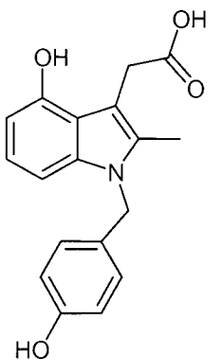


ácido (1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-il)acético



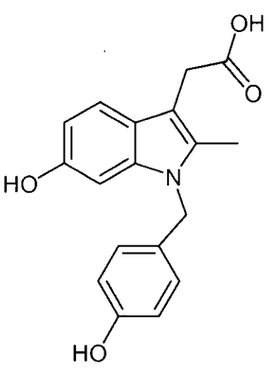
ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



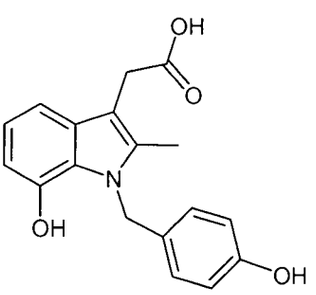
ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



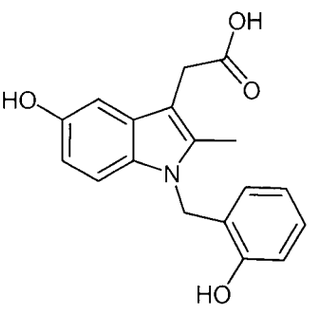
ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



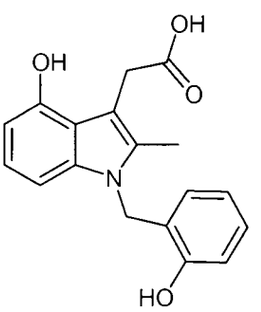
ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



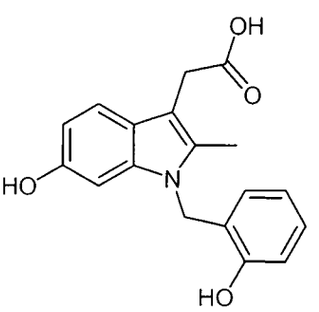
ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



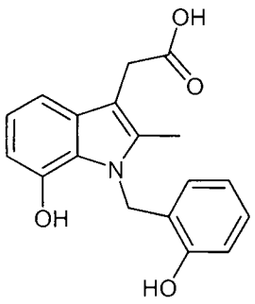
ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



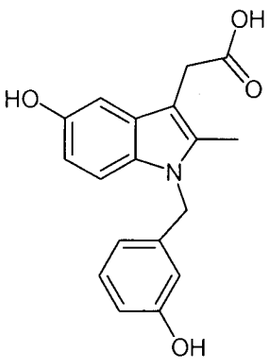
ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



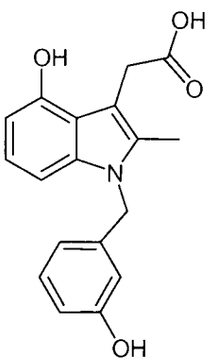
ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



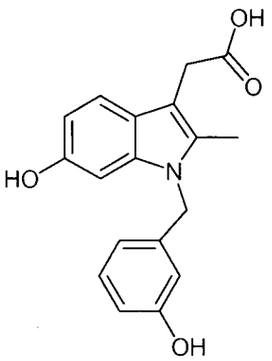
ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



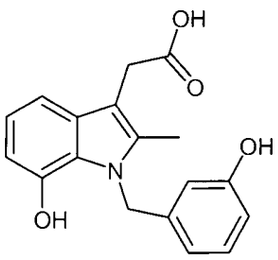
ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



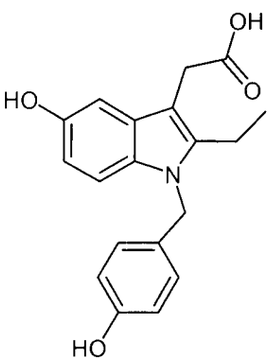
ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



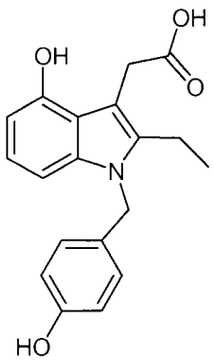
ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético

---



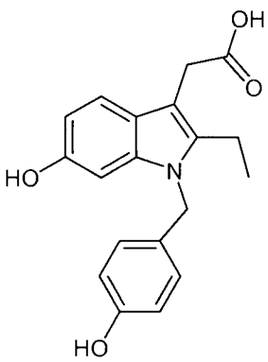
ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



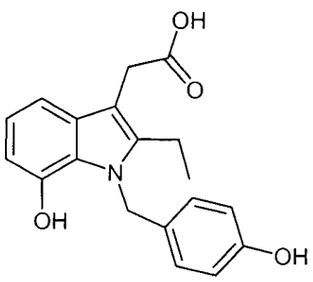
ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



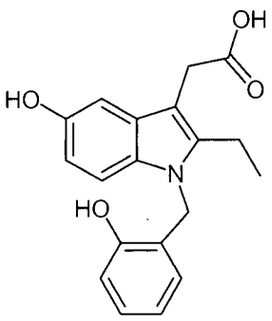
ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



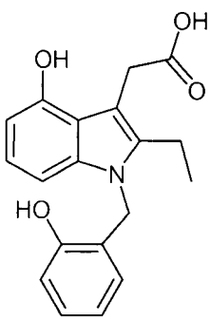
ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



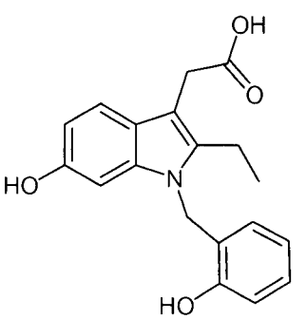
ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



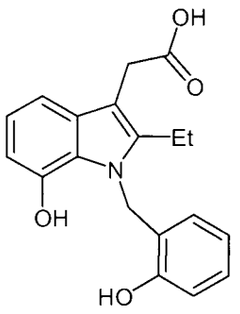
ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



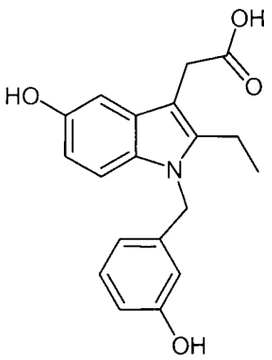
ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



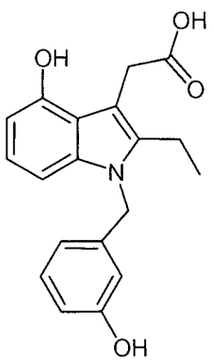
ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



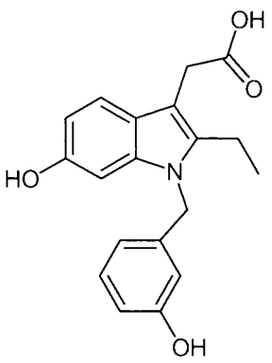
ácido [2-etil-5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



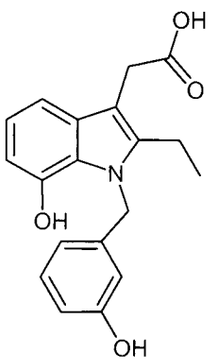
ácido [2-etil-4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



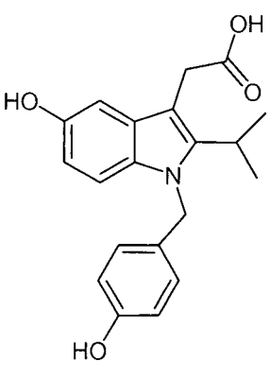
ácido [2-etil-6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---

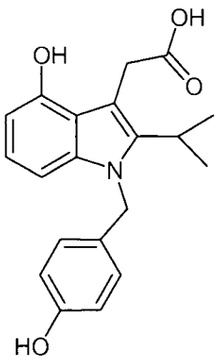


ácido [2-etil-7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

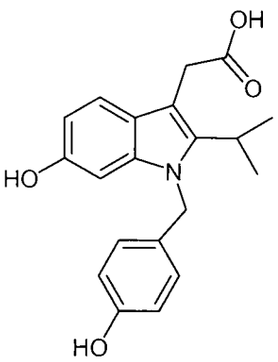
---



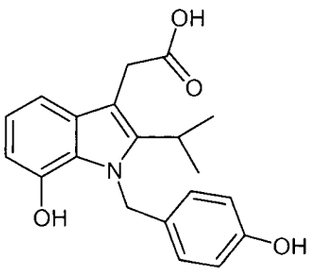
ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



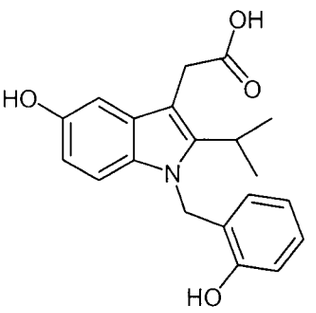
ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



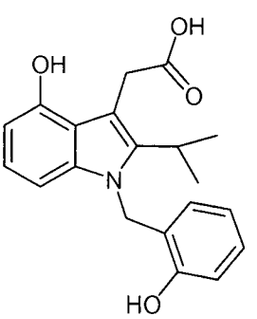
ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



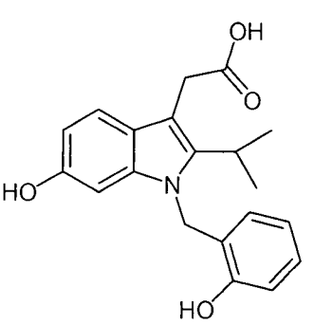
ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

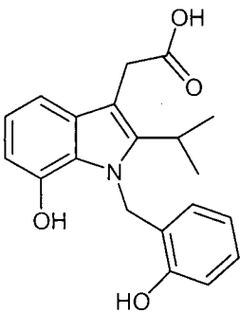


ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



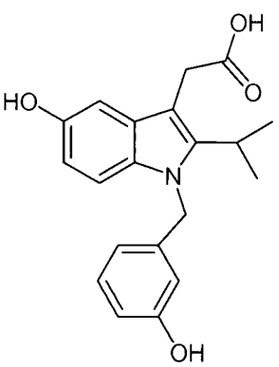
ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-

il]acético



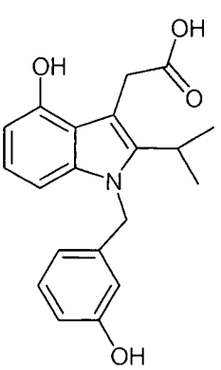
ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

---

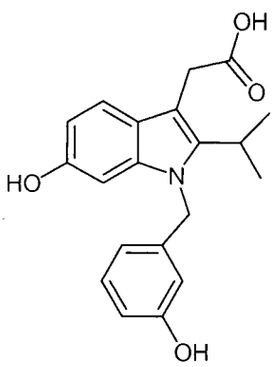


ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético

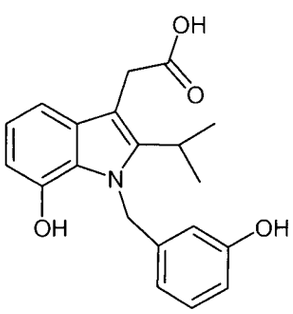
---



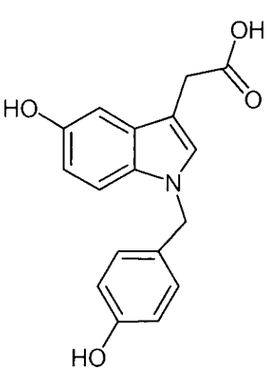
ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



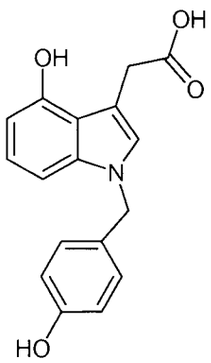
ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



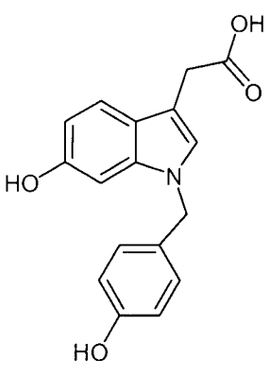
ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-il]acético



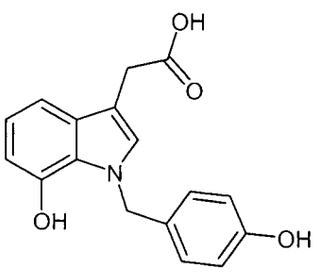
ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



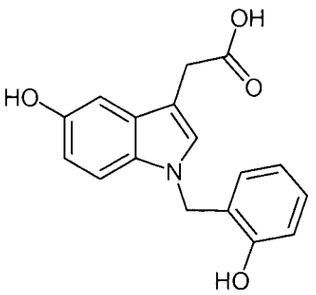
ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



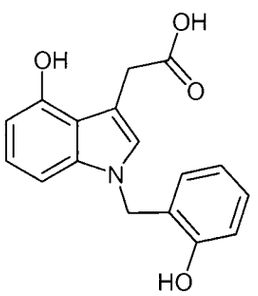
ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



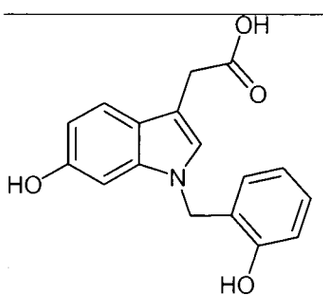
ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



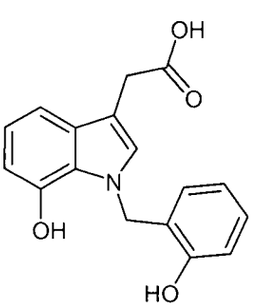
ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



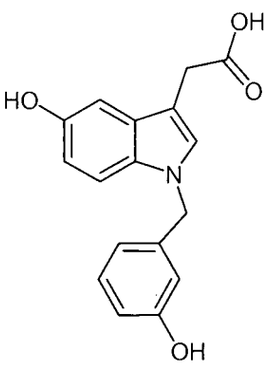
ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



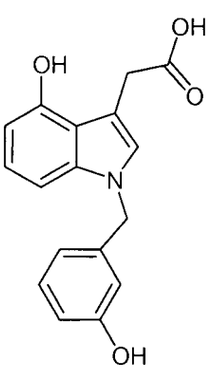
ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



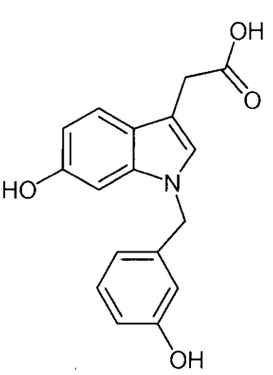
ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



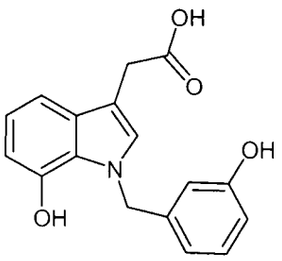
ácido [5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



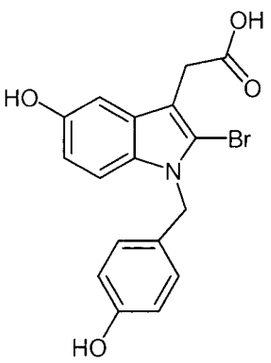
ácido [4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



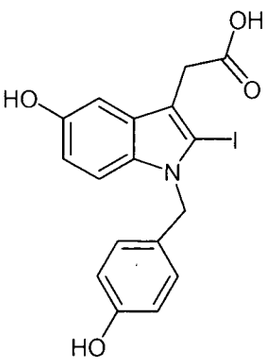
ácido [6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



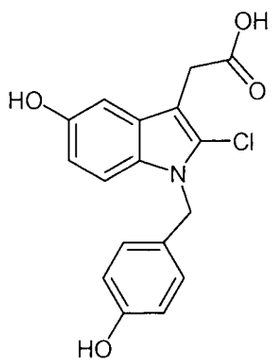
ácido [7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



ácido [2-bromo-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

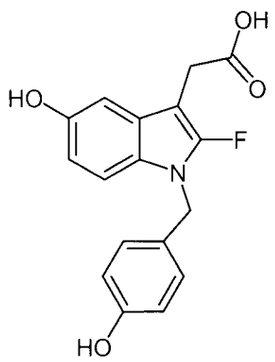


ácido [5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético



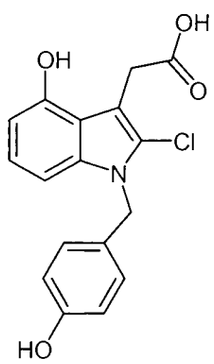
ácido [2-cloro-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---

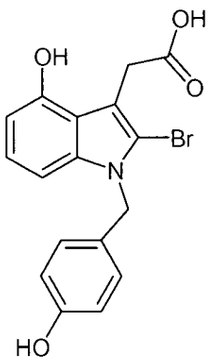


ácido [2-fluoro-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

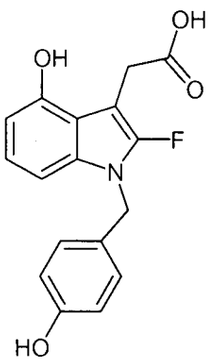
---



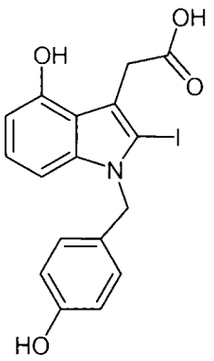
ácido [2-cloro-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



ácido [2-bromo-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

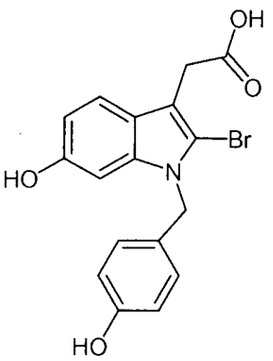


ácido [2-fluoro-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



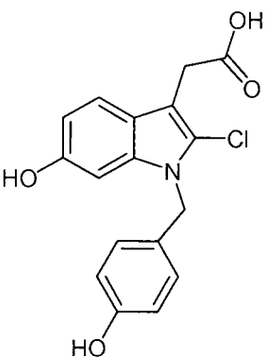
ácido [4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

---



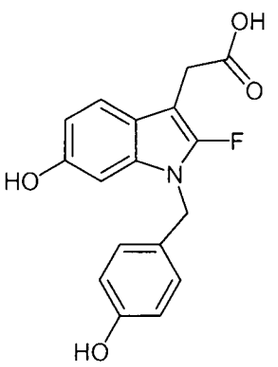
ácido [2-bromo-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---

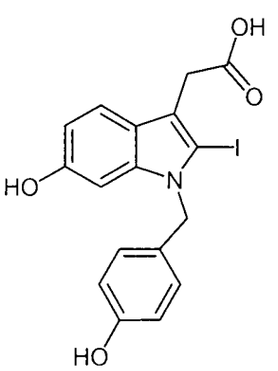


ácido [2-cloro-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-

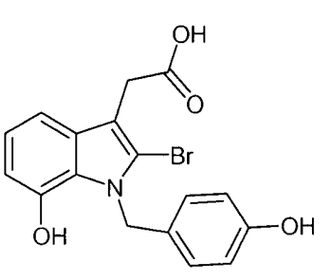
il]acético



ácido [2-fluoro-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

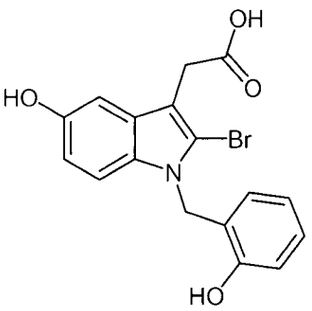


ácido [6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

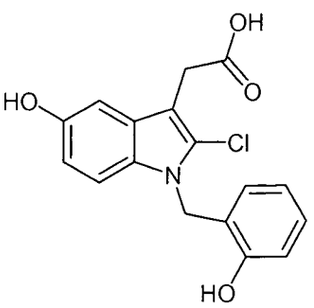


ácido [2-bromo-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-

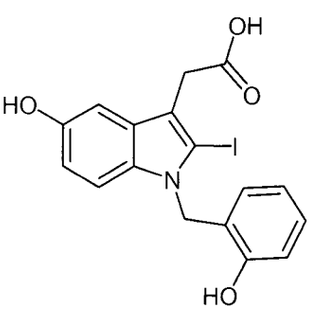
il]acético



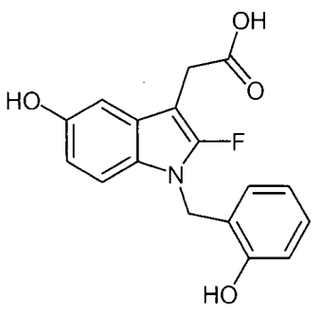
ácido [2-bromo-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético



ácido [2-cloro-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

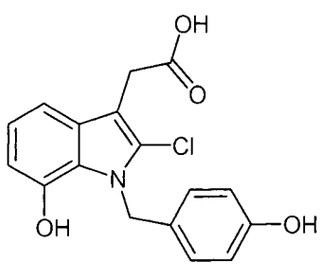


ácido [5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético



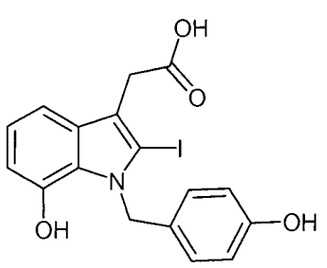
ácido [2-fluoro-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



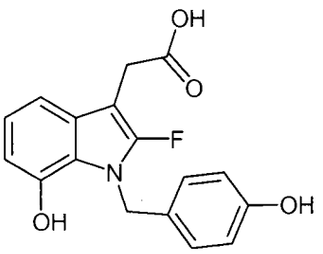
ácido [2-cloro-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



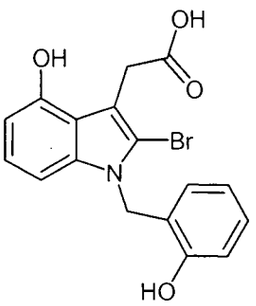
ácido [7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

---



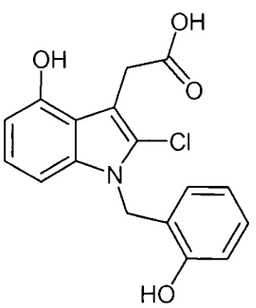
ácido [2-fluoro-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



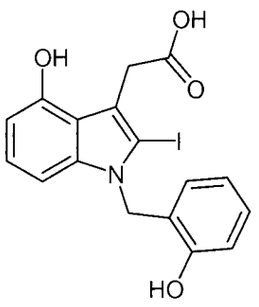
ácido [2-bromo-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



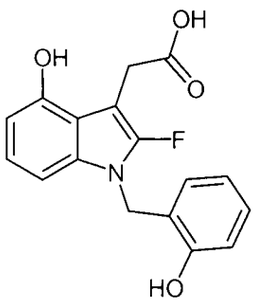
ácido [2-cloro-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



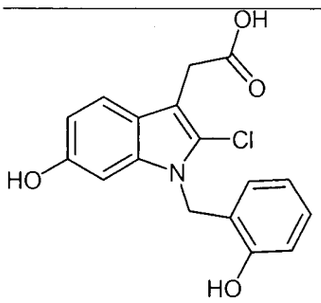
ácido [4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

---



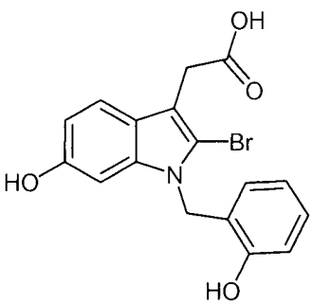
ácido [2-fluoro-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



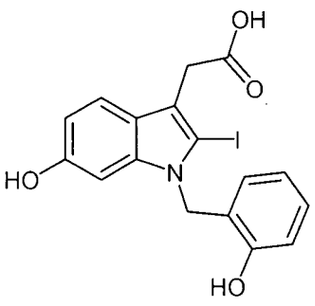
ácido [2-cloro-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



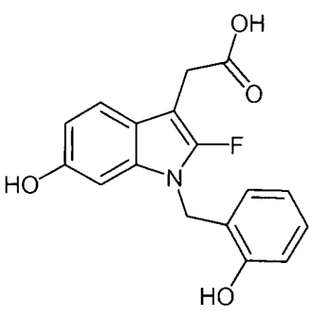
ácido [2-bromo-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



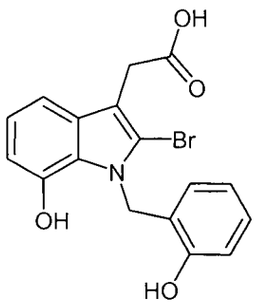
ácido [6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

---



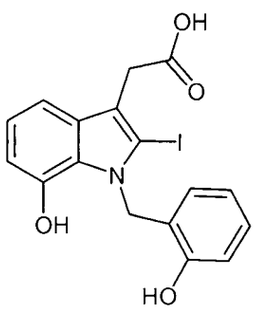
ácido [2-fluoro-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



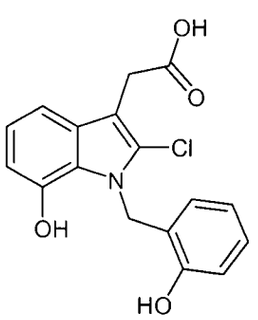
ácido [2-bromo-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



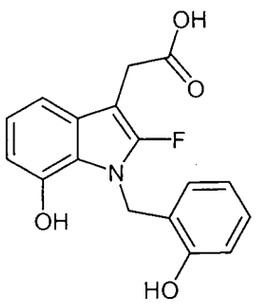
ácido [7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-yodo-1H-indol-3-il]acético

---



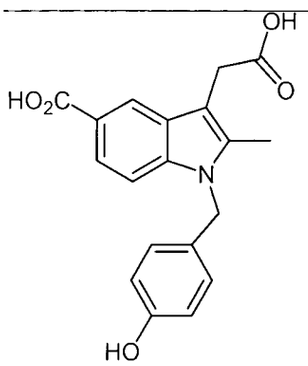
ácido [2-cloro-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



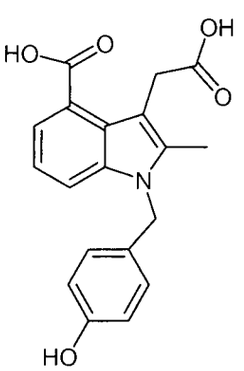
ácido [2-fluoro-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-il]acético

---



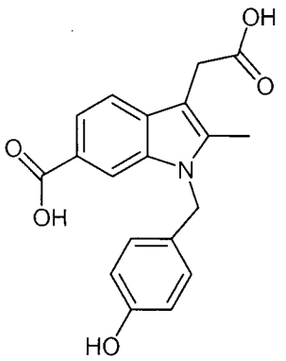
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

---



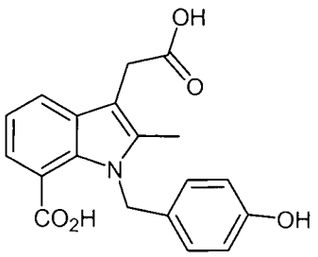
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

---



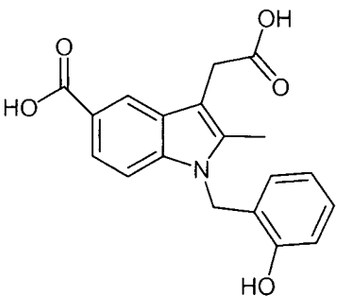
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

---



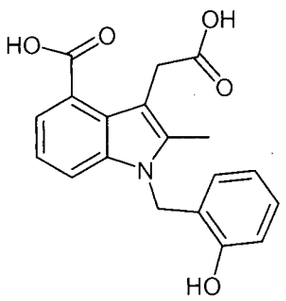
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-7-carboxílico

---



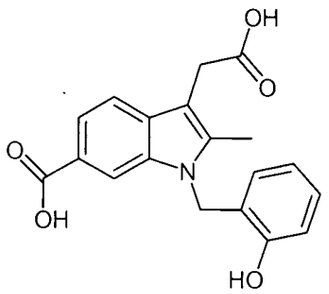
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

---



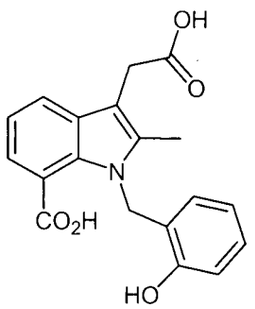
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

---



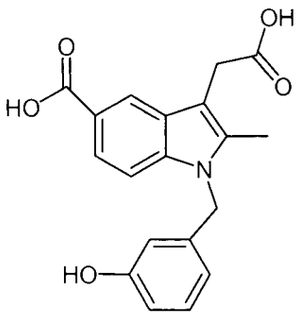
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

---



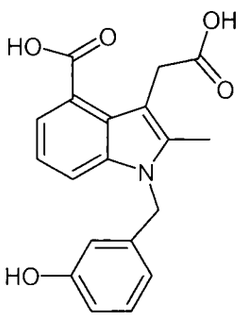
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-7-carboxílico

---



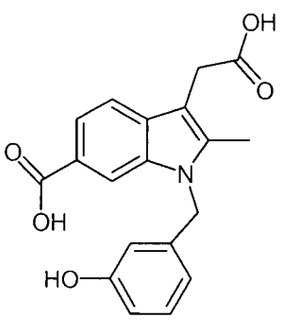
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico

---



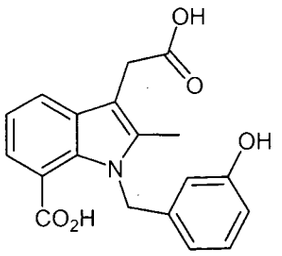
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-4-carboxílico

---



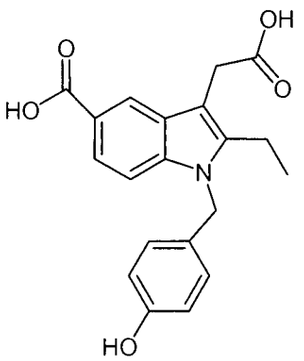
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-6-carboxílico

---



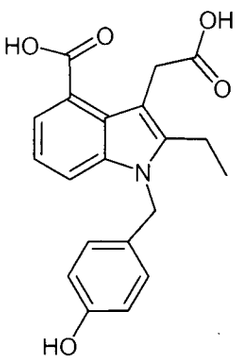
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-metil-1H-indol-7-carboxílico

---



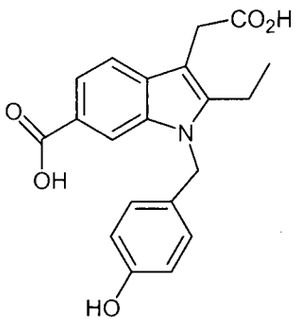
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

---



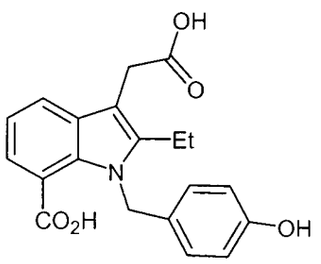
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

---



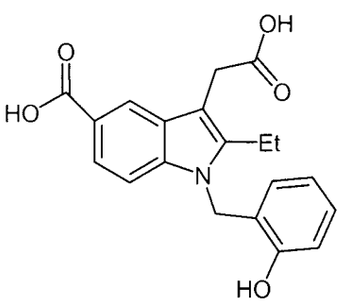
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

---



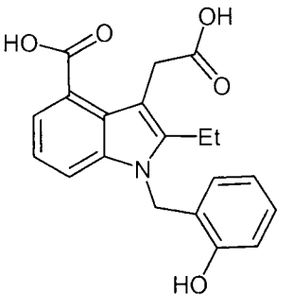
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

---



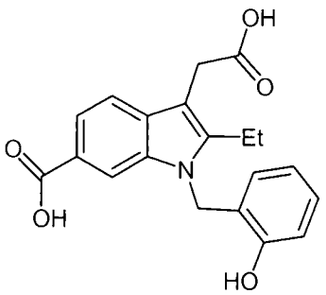
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

---



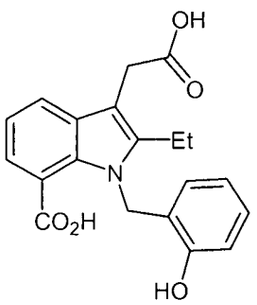
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

---



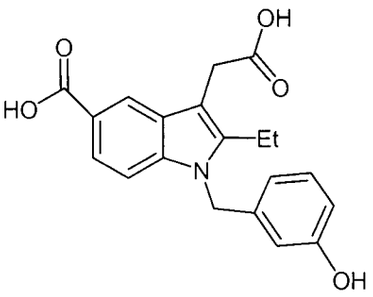
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

---



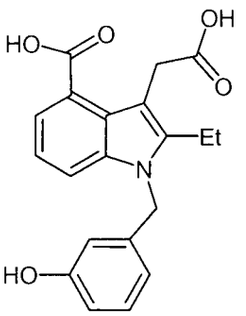
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

---



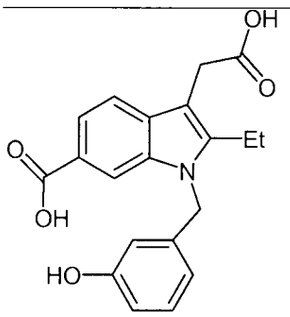
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

---



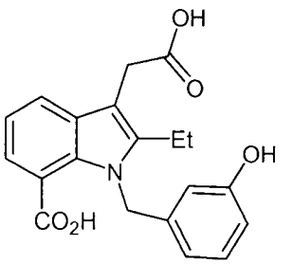
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

---



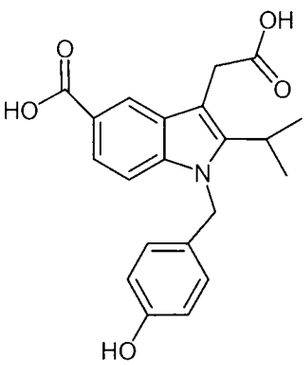
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

---



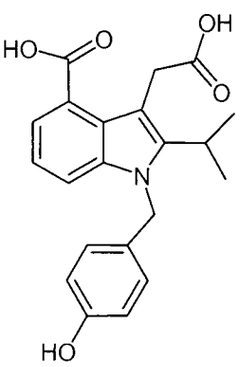
ácido 3-(carboximetil)-2-etil-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

---



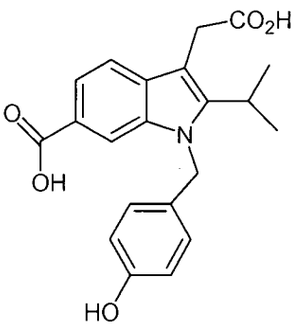
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

---



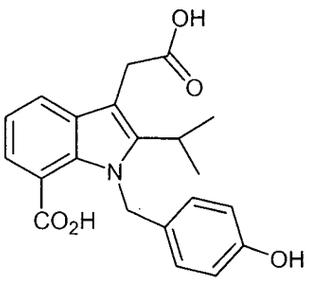
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

---



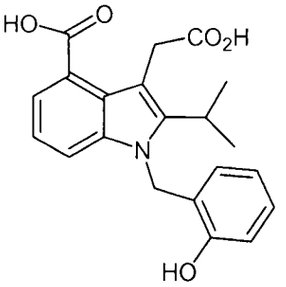
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

---



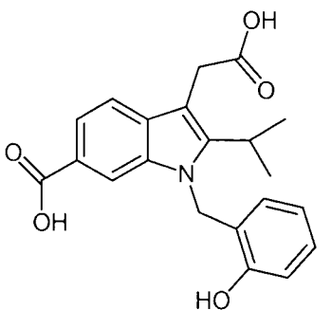
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

---



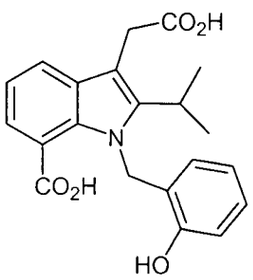
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

---



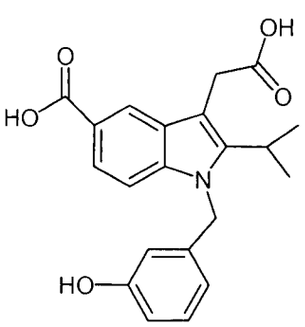
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

---



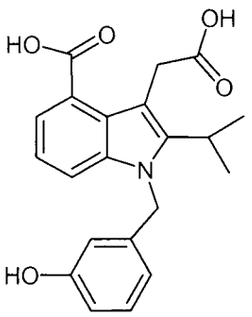
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

---



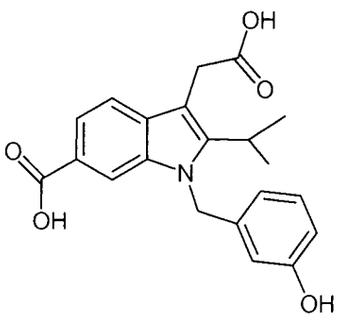
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-5-carboxílico

---



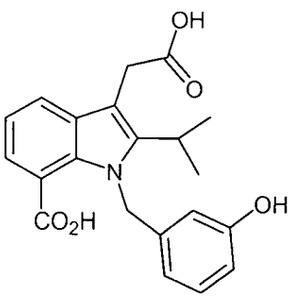
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-4-carboxílico

---



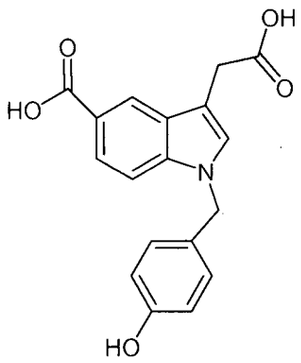
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-6-carboxílico

---



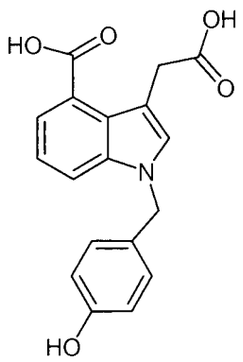
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-7-carboxílico

---



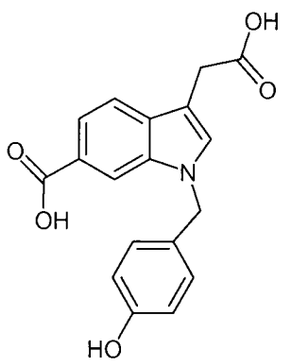
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

---



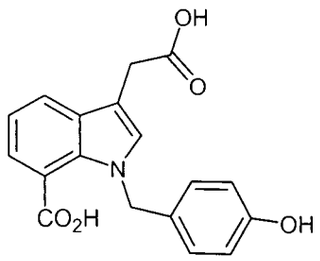
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

---

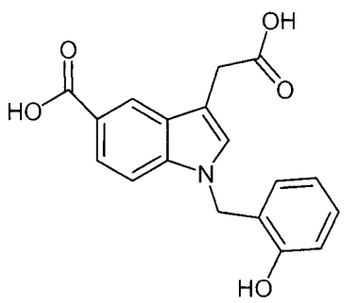


ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-6-

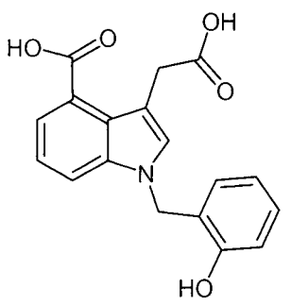
carboxílico



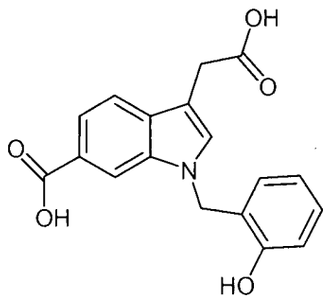
ácido 3-(carboximetil)-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico



ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

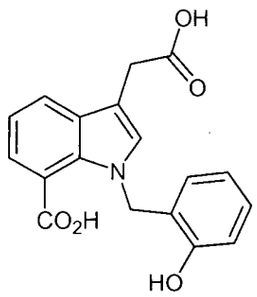


ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico



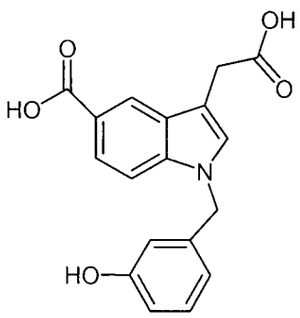
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

---



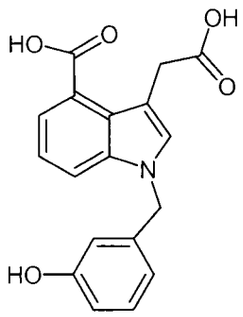
ácido 3-(carboximetil)-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

---



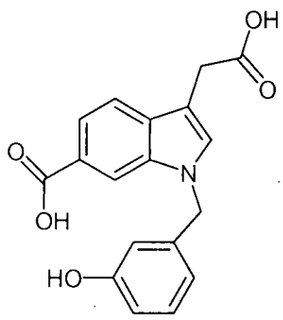
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-5-carboxílico

---



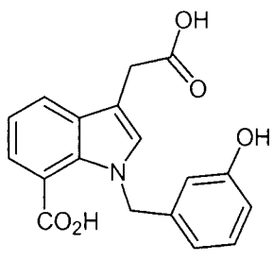
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-4-carboxílico

---



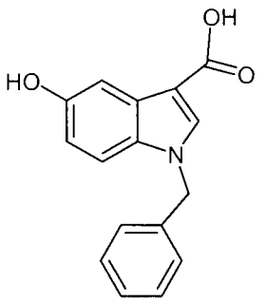
ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-6-carboxílico

---

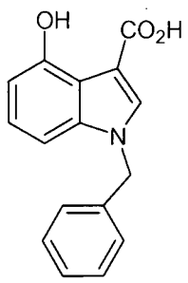


ácido 3-(carboximetil)-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-7-carboxílico

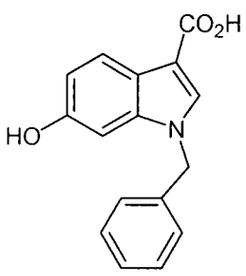
---



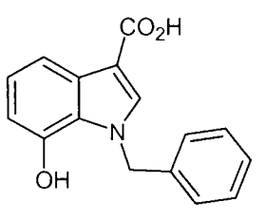
ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



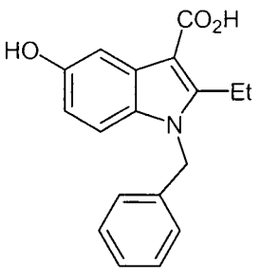
ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



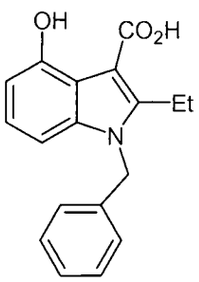
ácido 1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



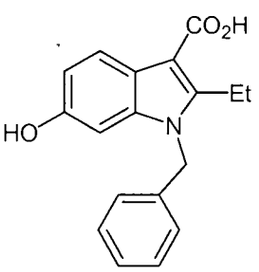
ácido 1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



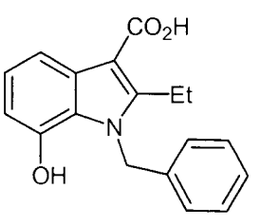
ácido 1-bencil-2-etil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



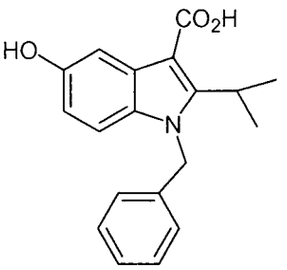
ácido 1-bencil-2-etil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



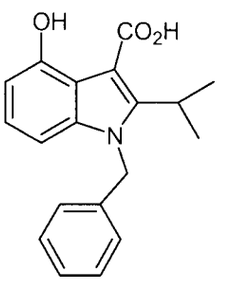
ácido 1-bencil-2-etil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



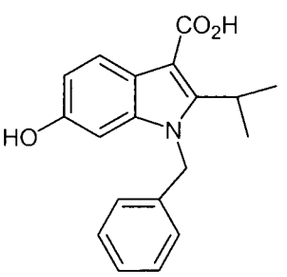
ácido 1-bencil-2-etil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



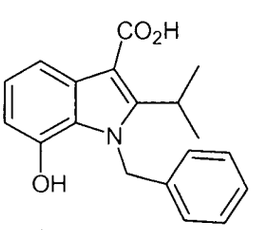
ácido 1-bencil-5-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



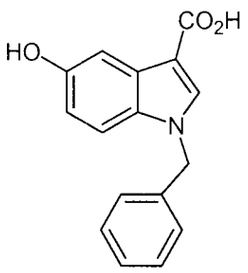
ácido 1-bencil-4-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



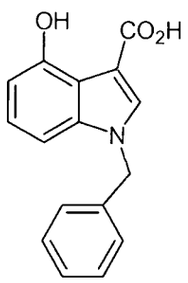
ácido 1-bencil-6-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



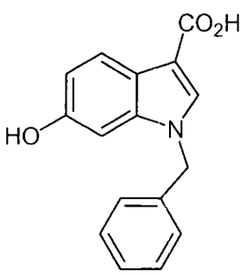
ácido 1-bencil-7-hidroxi-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



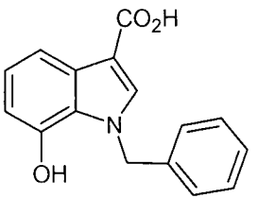
ácido 1-bencil-5-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



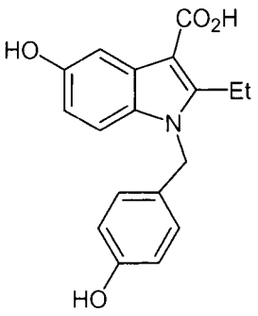
ácido 1-bencil-4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



ácido 1-bencil-6-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico

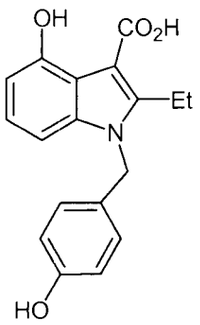


ácido 1-bencil-7-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



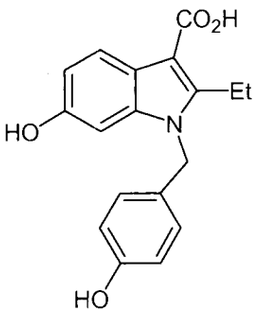
ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



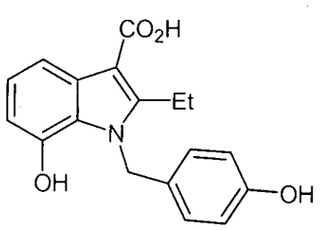
ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



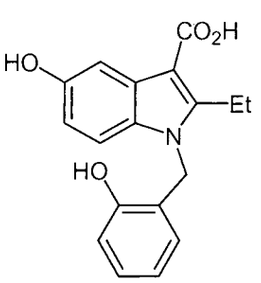
ácido 2-etil-6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



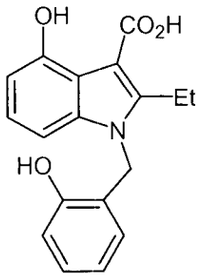
ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



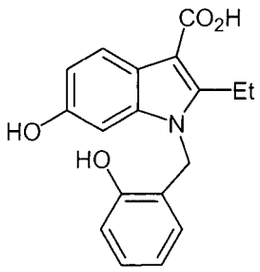
ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



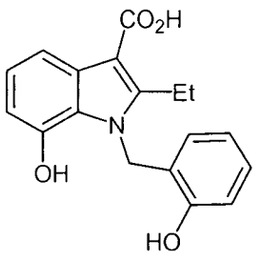
ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



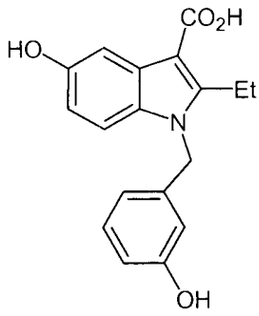
ácido 2-etil-6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



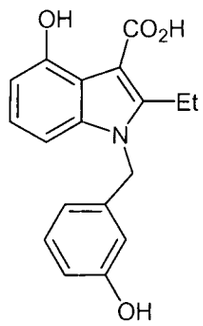
ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



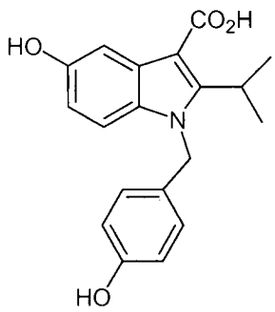
ácido 2-etil-5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



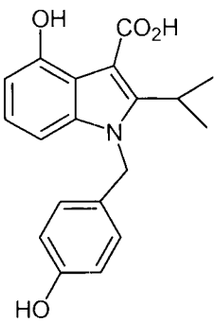
ácido 2-etil-4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico

---



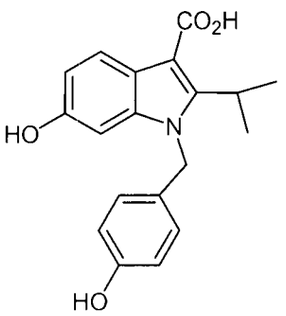
ácido 5-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



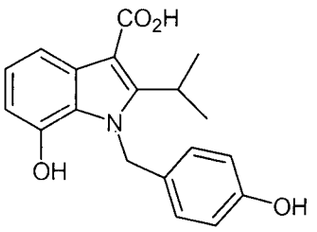
ácido 4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



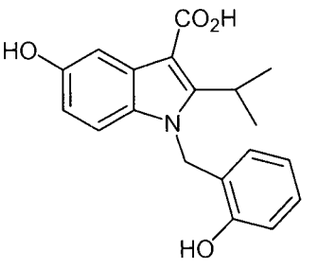
ácido 6-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



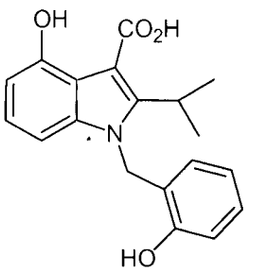
ácido 7-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



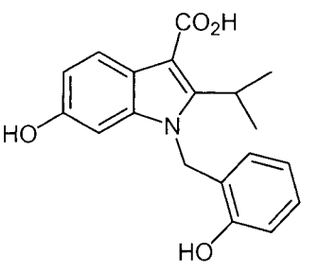
ácido 5-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



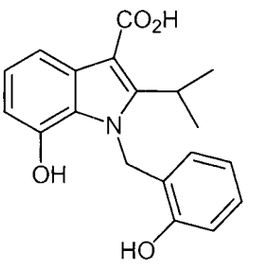
ácido 4-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



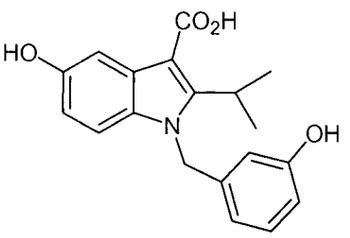
ácido 6-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



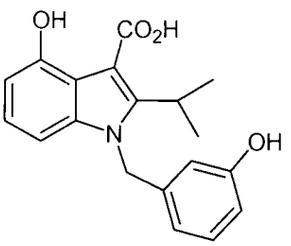
ácido 7-hidroxi-1-(2-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---



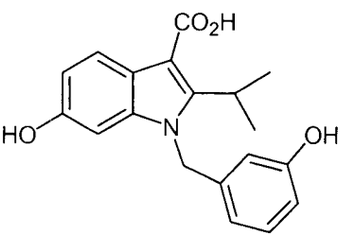
ácido 5-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

---

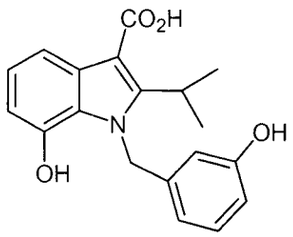


ácido 4-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico

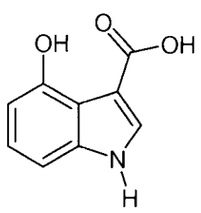
---



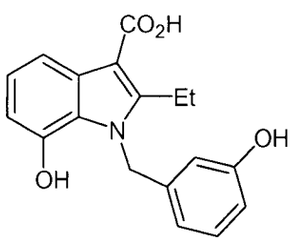
ácido 6-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



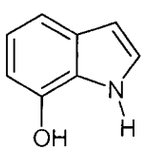
ácido 7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-2-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



ácido 4-hidroxi-1H-indol-3-carboxílico



ácido 2-etil-7-hidroxi-1-(3-hidroxibencil)-1H-indol-3-carboxílico



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

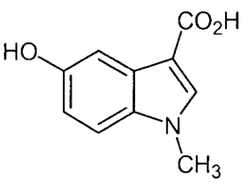
PATENTE DE INVENCION

09/20352

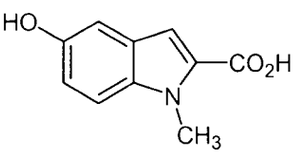
TOMO: 2/4

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

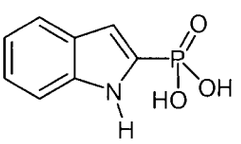
1H-indol-7-ol



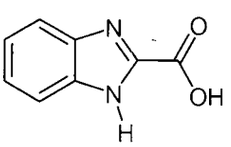
ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



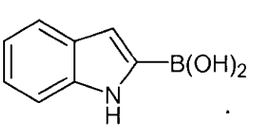
ácido 5-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



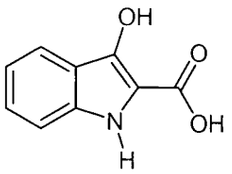
ácido 1H-indol-2-ilfosfónico



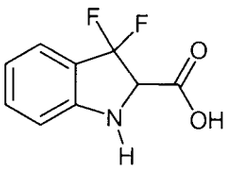
ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico



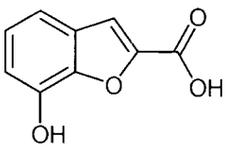
ácido 1H-indol-2-borónico



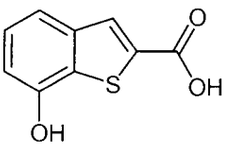
ácido 3-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico



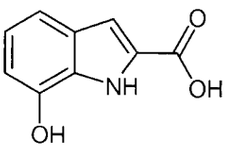
ácido 3,3-difluoroindolin-2-carboxílico



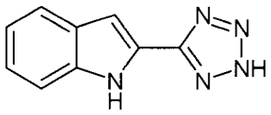
ácido 7-hidroxi-1-benzofuran-2-carboxílico



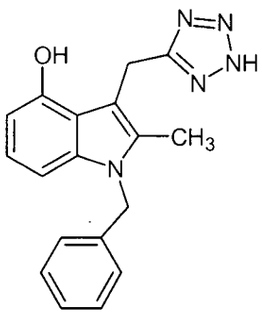
ácido 7-hidroxi-1-benzotiofeno-2-carboxílico



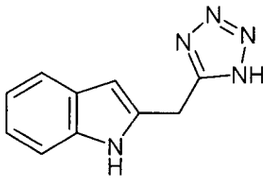
ácido 7-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico



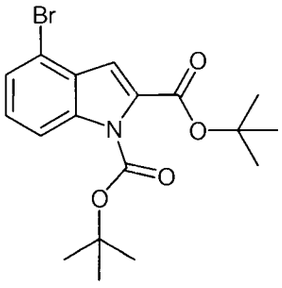
2-(5H-tetrazol-5-il)-1H-indol



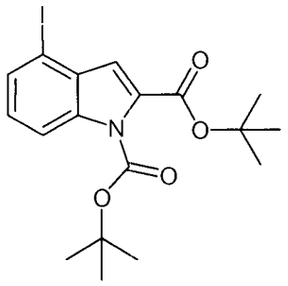
1-bencil-2-metil-3-(5H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol-4-ol



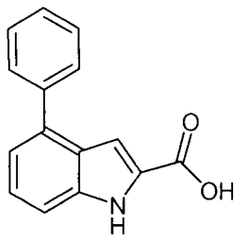
2-(5H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-indol



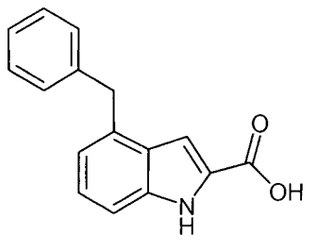
4-bromo-1H-indol-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo



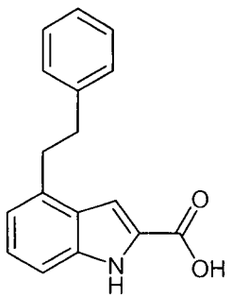
4-yodo-1H-indol-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo



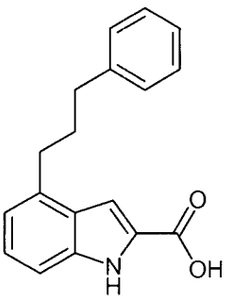
ácido 4-fenil-1H-indol-2-carboxílico



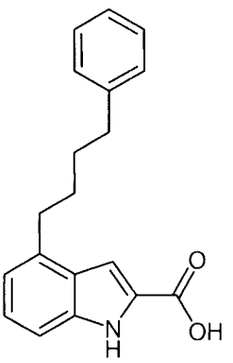
ácido 4-bencil-1H-indol-2-carboxílico



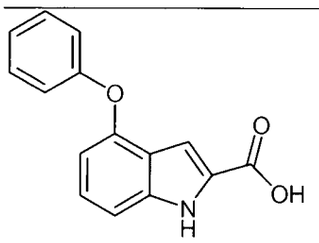
ácido 4-(2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico



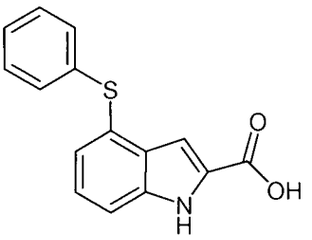
ácido 4-(3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico



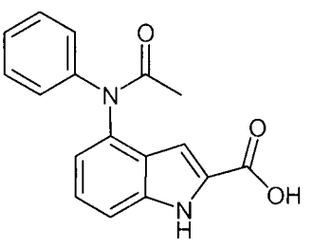
ácido 4-(4-fenilbutil)-1H-indol-2-carboxílico



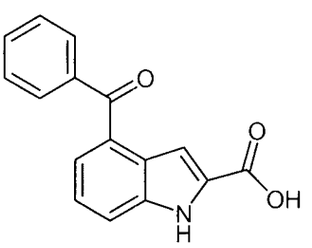
ácido 4-fenoxi-1H-indol-2-carboxílico



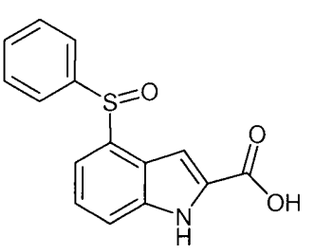
ácido 4-(feniltio)-1H-indol-2-carboxílico



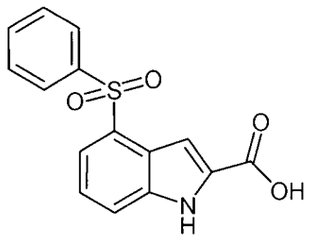
ácido 4-[acetil(fenil)amino]-1H-indol-2-carboxílico



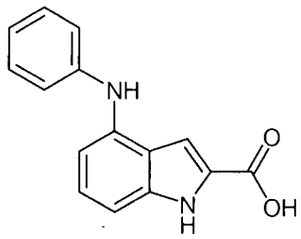
ácido 4-benzoil-1H-indol-2-carboxílico



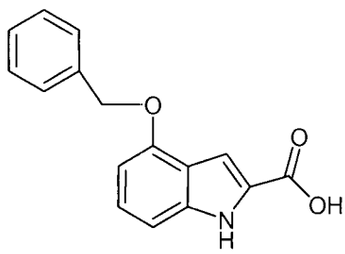
ácido 4-(fenilsulfinil)-1H-indol-2-carboxílico



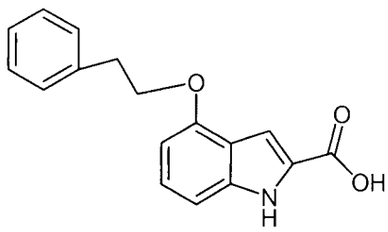
ácido 4-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-carboxílico



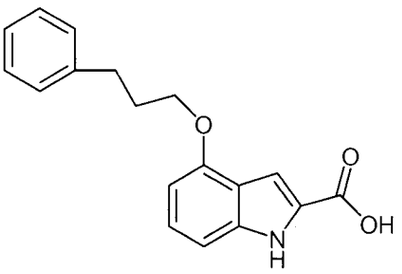
ácido 4-anilino-1H-indol-2-carboxílico



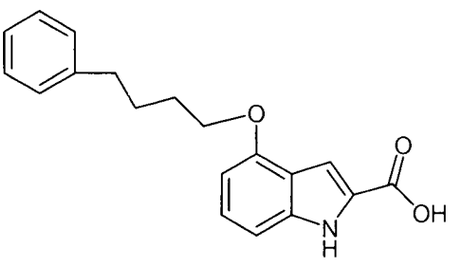
ácido 4-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxílico



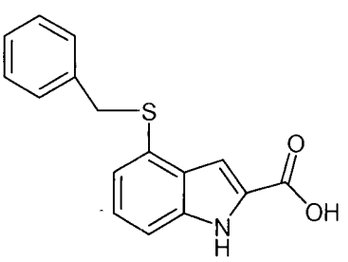
ácido 4-(2-feniletoxi)-1H-indol-2-carboxílico



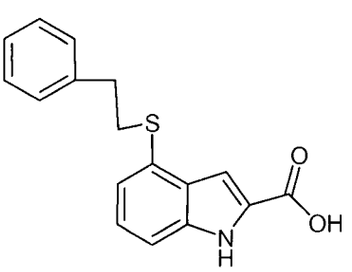
ácido 4-(3-fenilpropoxi)-1H-indol-2-carboxílico



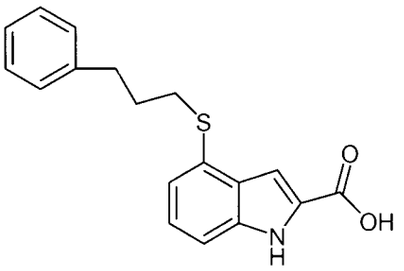
ácido 4-(4-fenilbutoxi)-1H-indol-2-carboxílico



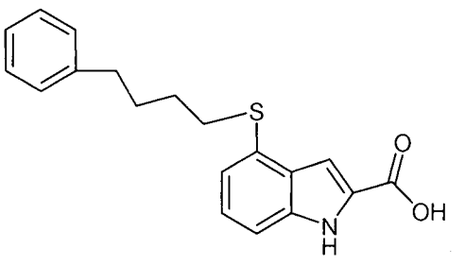
ácido 4-(benciltio)-1H-indol-2-carboxílico



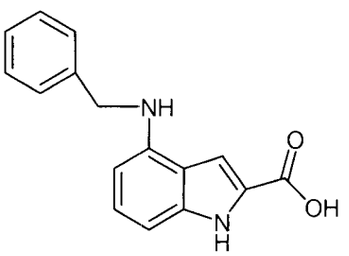
ácido 4-[(2-feniletil)tio]-1H-indol-2-carboxílico



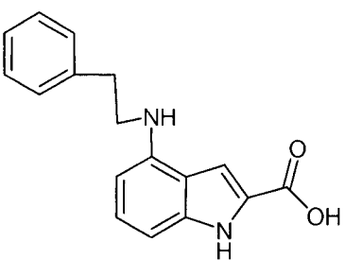
ácido 4-[(3-fenilpropil)tio]-1H-indol-2-carboxílico



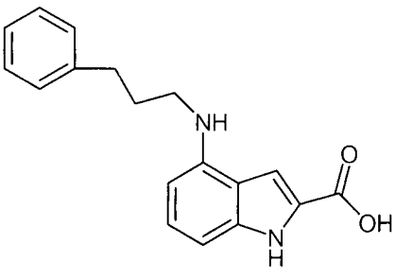
ácido 4-[(4-fenilbutil)tio]-1H-indol-2-carboxílico



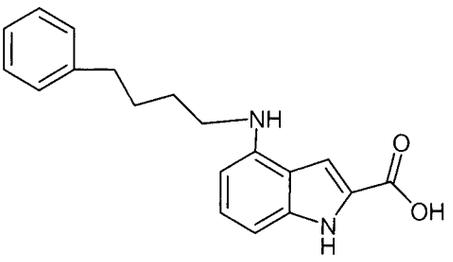
ácido 4-(bencilamino)-1H-indol-2-carboxílico



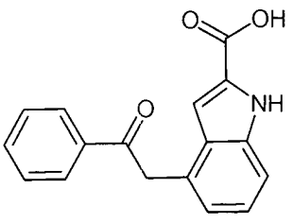
ácido 4-[(2-feniletil)amino]-1H-indol-2-carboxílico



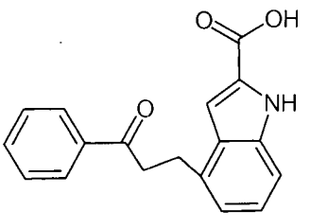
ácido 4-[(3-fenilpropil)amino]-1H-indol-2-carboxílico



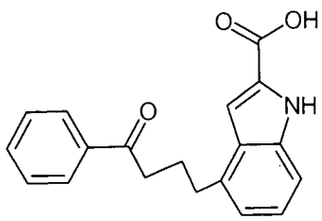
ácido 4-[(4-fenilbutil)amino]-1H-indol-2-carboxílico



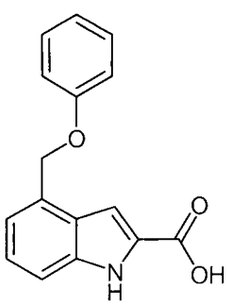
ácido 4-(2-oxo-2-feniletil)-1H-indol-2-carboxílico



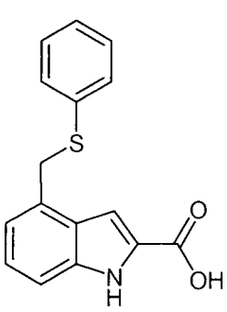
ácido 4-(3-oxo-3-fenilpropil)-1H-indol-2-carboxílico



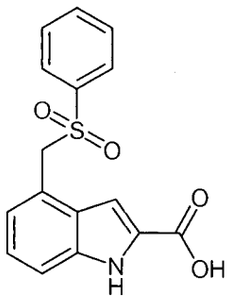
ácido 4-(4-oxo-4-fenilbutil)-1H-indol-2-carboxílico



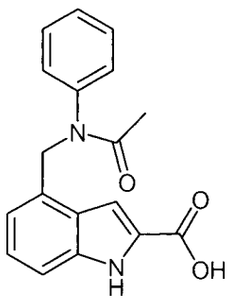
ácido 4-(fenoximetil)-1H-indol-2-carboxílico



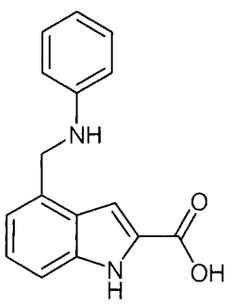
ácido 4-[(feniltio)metil]-1H-indol-2-carboxílico



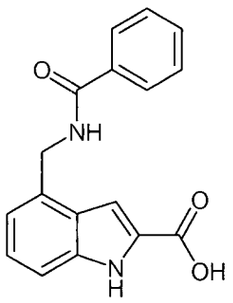
ácido 4-[(fenilsulfonil)metil]-1H-indol-2-carboxílico



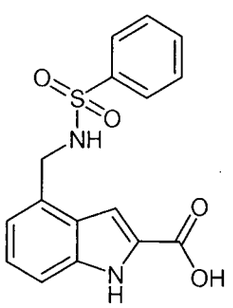
ácido 4-{[acetil(fenil)amino]metil}-1H-indol-2-carboxílico



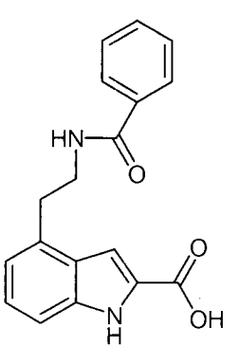
ácido 4-(anilinometil)-1H-indol-2-carboxílico



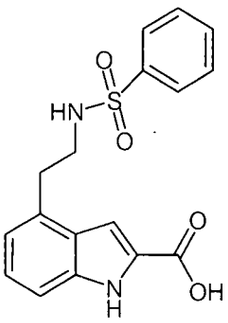
ácido 4-[(benzoilamino)metil]-1H-indol-2-carboxílico



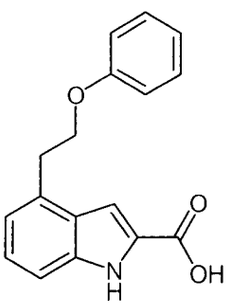
ácido 4-{[(fenilsulfonil)amino]metil}-1H-indol-2-carboxílico



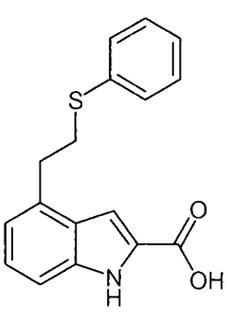
ácido 4-[2-(benzoilamino)etil]-1H-indol-2-carboxílico



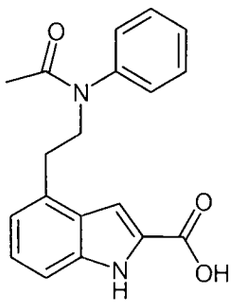
ácido 4-{2-[(fenilsulfonil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxílico



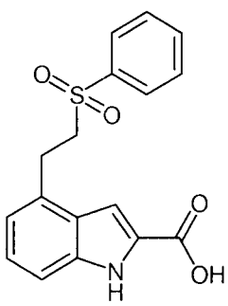
ácido 4-(2-fenoxietil)-1H-indol-2-carboxílico



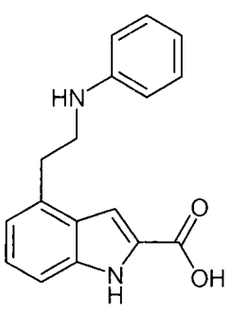
ácido 4-[2-(feniltio)etil]-1H-indol-2-carboxílico



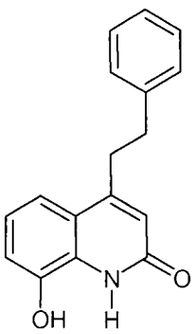
ácido 4-{2-[acetil(fenil)amino]etil}-1H-indol-2-carboxílico



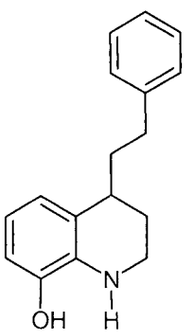
ácido 4-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol-2-carboxílico



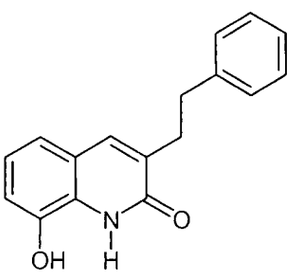
ácido 4-(2-anilinoetil)-1H-indol-2-carboxílico



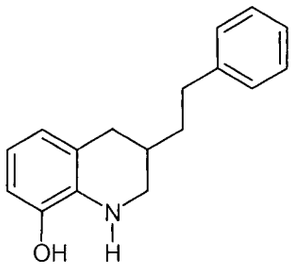
8-hidroxi-4-(2-feniletil)quinolin-2(1H)-ona



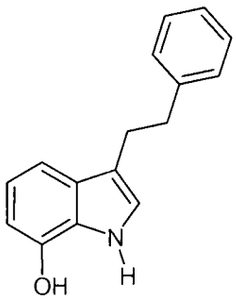
4-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ol



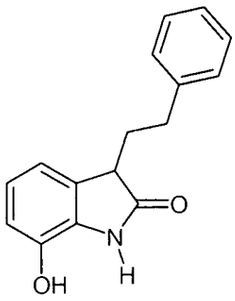
8-hidroxi-3-(2-feniletil)quinolin-2(1H)-ona



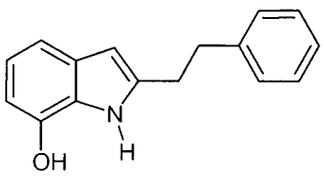
3-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ol



3-(2-feniletil)-1H-indol-7-ol



7-hidroxi-3-(2-feniletil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



2-(2-feniletil)-1H-indol-7-ol

FAAH

Los compuestos de utilidad (por ejemplo, inhibidores de FAAH) incluyen los siguientes compuestos.

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-*N*-metil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-metil-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-

oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](oxo)acetato

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piperidin-1-ilacetamida

N-bencil-2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piperidin-1-ilacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(4-fluorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

1-[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-2-morfolin-4-il-2-oxoetanona

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piperidin-1-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

1-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-morfolin-4-il-2-oxoetanona

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metoxifenil)-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-isopropil-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

ácido [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](oxo)acético

N-ciclopropil-2-[1-(4-fluorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-

pirimidin-4-ilacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metoxi-2-metilfenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-

3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-

indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-

3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-

oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-

metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida

N-(2-cloropiridin-4-il)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-fenilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-

clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(4-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-

(3-clorofenil)-2-oxoacetamida

N-(3-clorofenil)-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

N-ciclohexil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-

1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

N-ciclopentil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

N-ciclobutil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopropil-2-oxoacetamida

N-ciclopropil-2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-hidroxipiridin-2-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclohexil-2-oxoacetamida

O-metiloxima de [1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

O-metiloxima de [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

O-metiloxima de [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

O-metiloxima de [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-

3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il][5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-metoxi-2-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona·

[1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(3-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(4-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

(1-bencil-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-hidroxi-2-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

1-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-

trifluoroetanona

[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

{1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-

3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-

3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-

piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

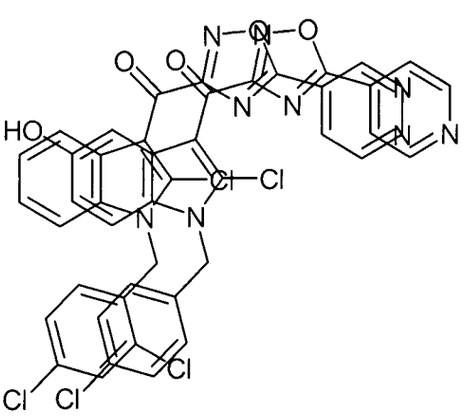
[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona



[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-

1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

---

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

---

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-

1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-

piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

---

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-

1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

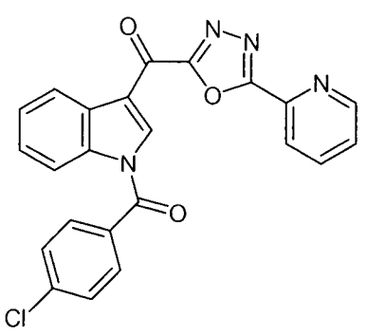
[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

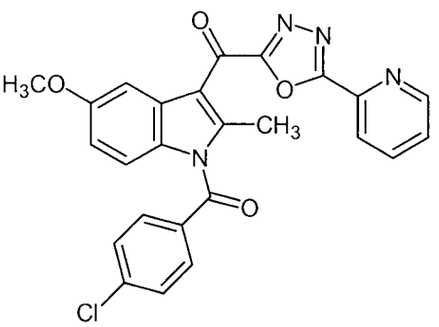
---

También son de utilidad los derivados de los compuestos que figuran más abajo, en los que el grupo carbonilo unido al N del indol (directa o indirectamente) está reemplazado por -CH_2-.



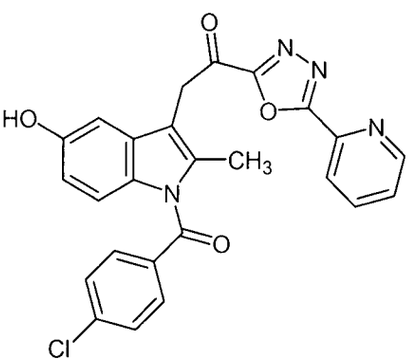
(4-Cloro-fenil)-[3-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-indol-1-il]-metanona

---



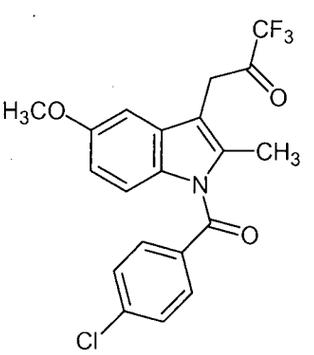
(4-Cloro-fenil)-[5-metoxi-2-metil-3-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-indol-1-il]-metanona

---



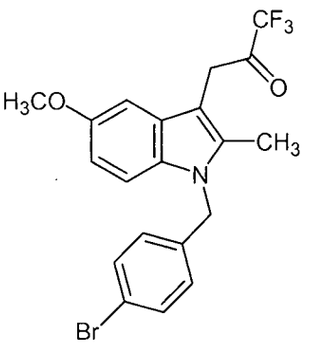
2-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona

---



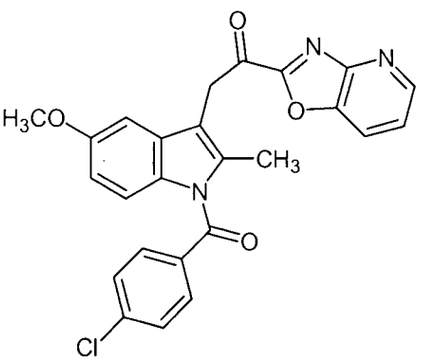
3-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona

---



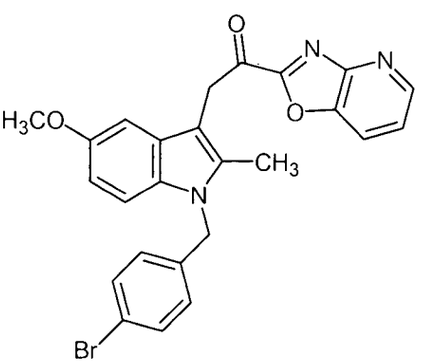
3-[1-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona

---



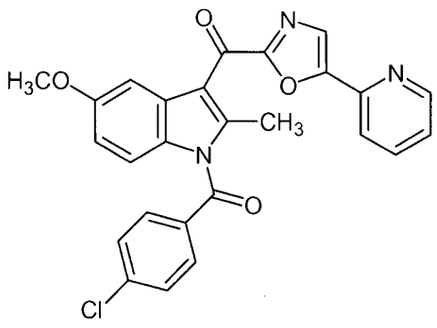
2-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

---



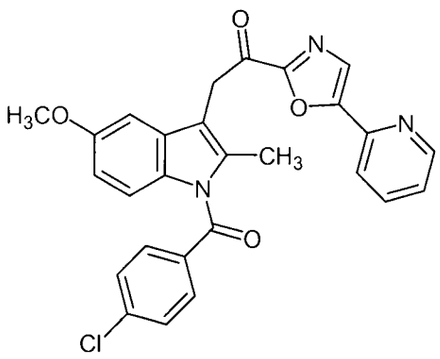
2-[1-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-

oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona



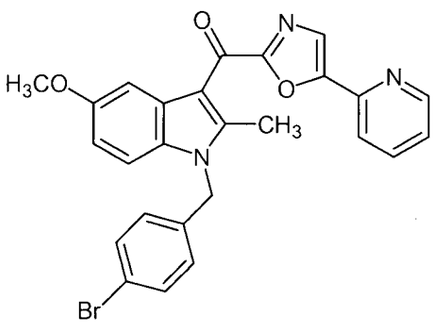
(4-Cloro-fenil)-[5-metoxi-2-metil-3-(5-piridin-2-il-oxazol-2-carbonil)-indol-1-il]-metanona

---



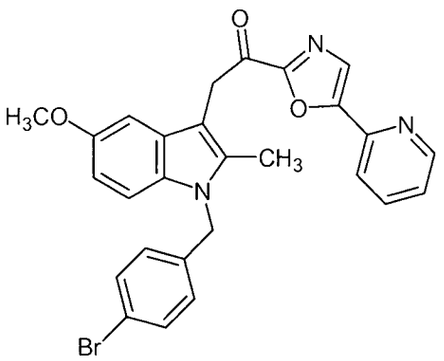
2-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---

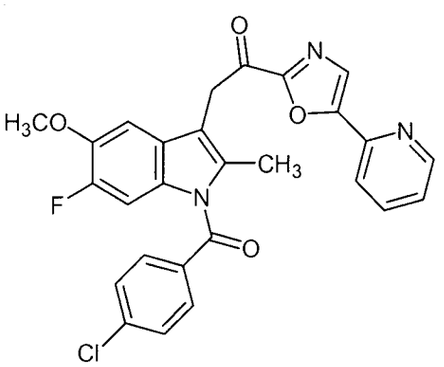


[1-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-(5-

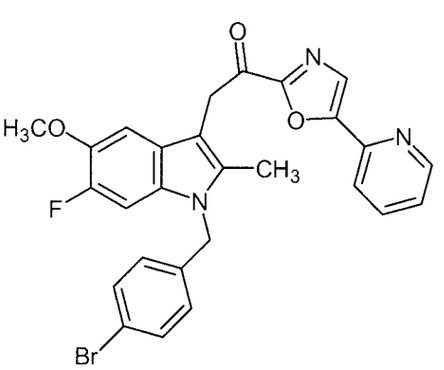
piridin-2-il-oxazol-2-il)-metanona



2-[1-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

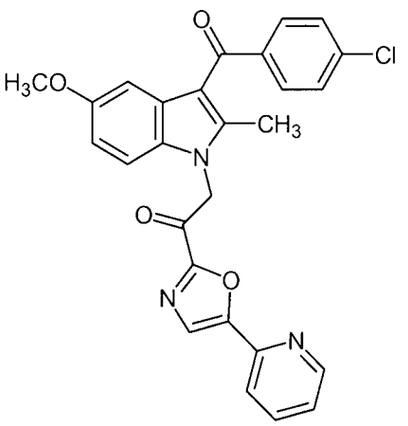


2-[1-(4-Cloro-benzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona



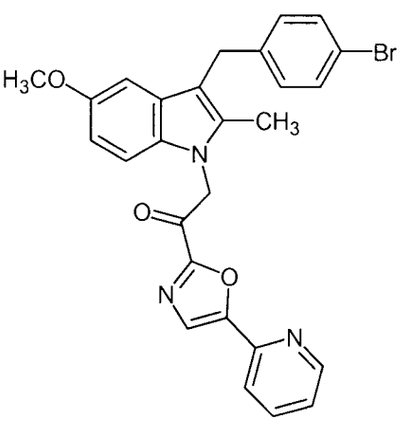
2-[1-(4-Bromo-bencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---



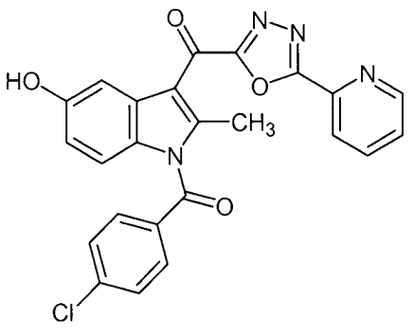
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---



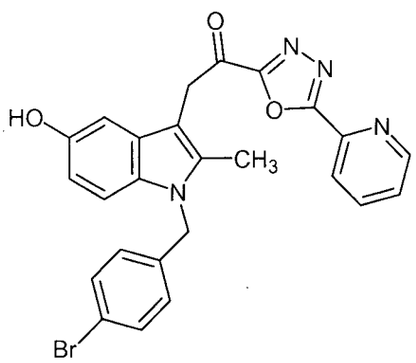
2-[3-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---



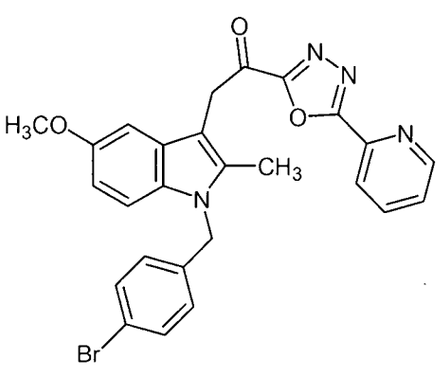
(4-Cloro-fenil)-[5-hidroxi-2-metil-3-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil)-indol-1-il]-metanona

---



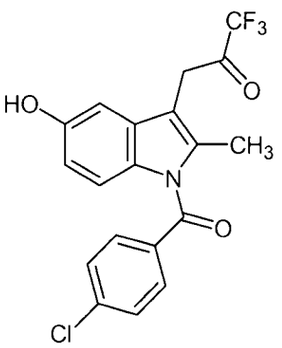
2-[1-(4-Bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona

---



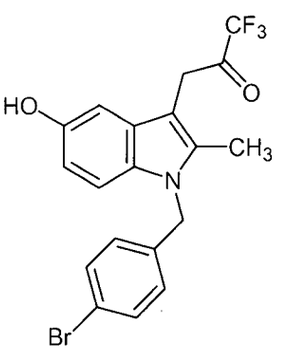
2-[1-(4-Bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona

---



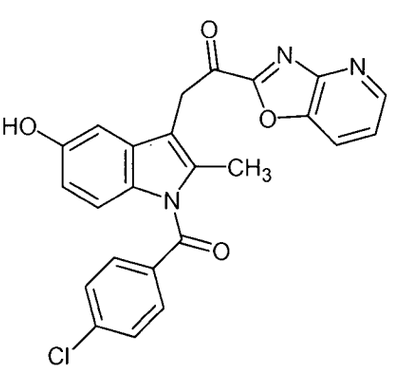
3-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona

---



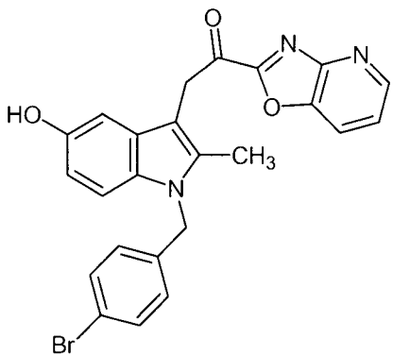
3-[1-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona

---

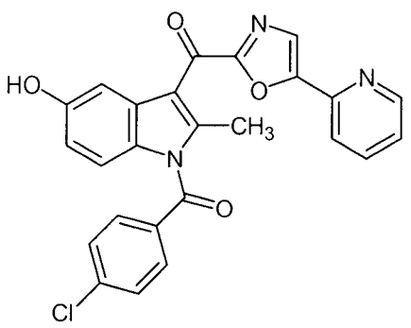


2-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-

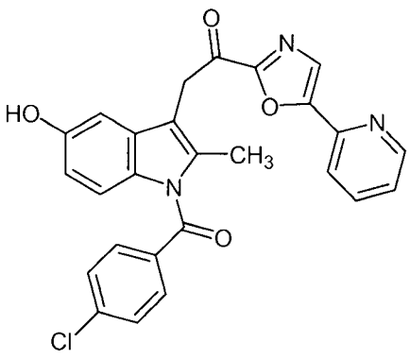
oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona



2-[1-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

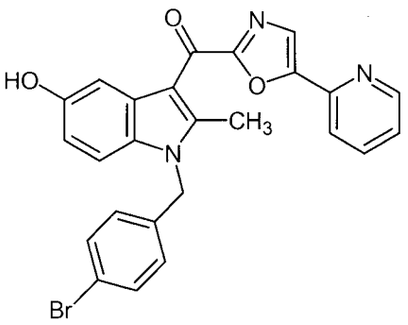


(4-Cloro-fenil)-[5-hidroxi-2-metil-3-(5-piridin-2-il-oxazol-2-carbonil)-indol-1-il]-metanona



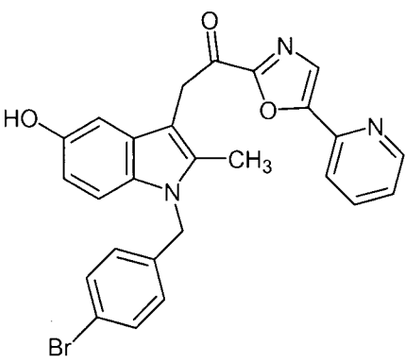
2-[1-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---



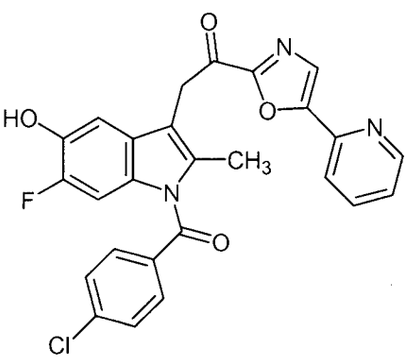
[1-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-metanona

---

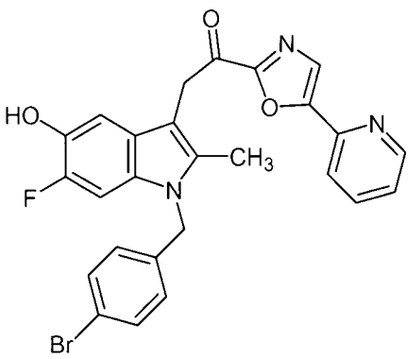


2-[1-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

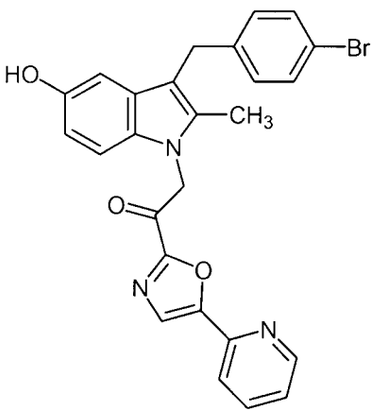
---



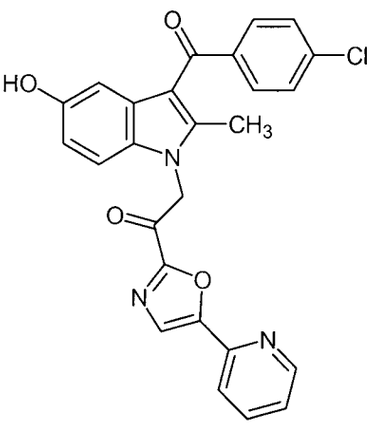
2-[1-(4-Cloro-benzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona



2-[1-(4-Bromo-bencil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

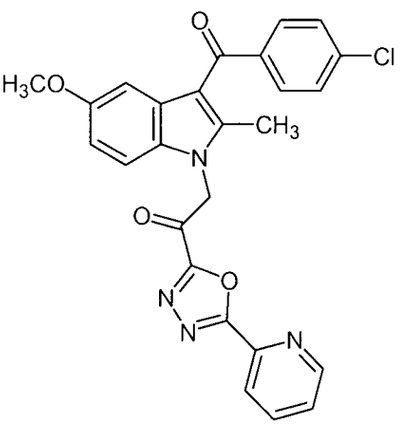


2-[3-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona



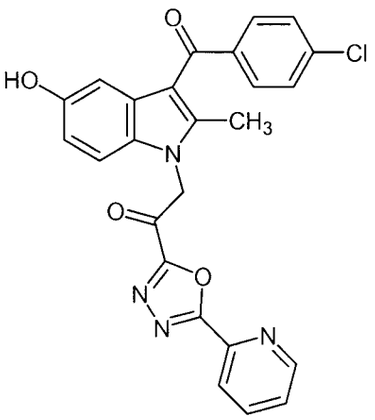
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-oxazol-2-il)-etanona

---



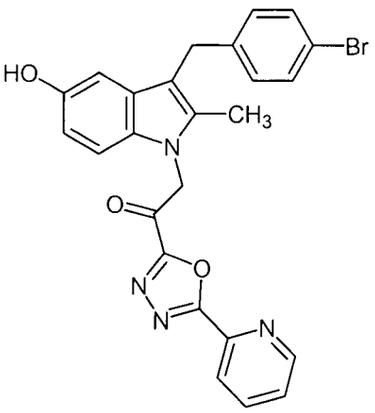
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona

---



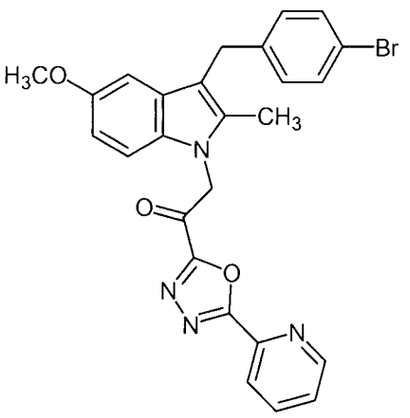
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il[1,3,4]oxadiazo-2-il)-etanona

---



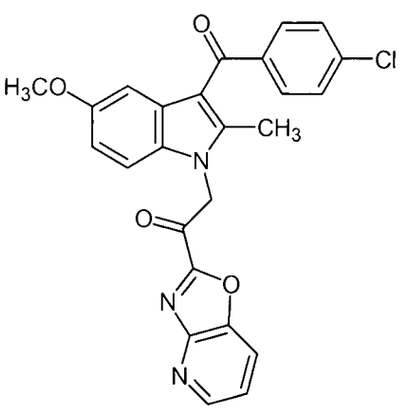
2-[3-(4-Bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)etanona

---



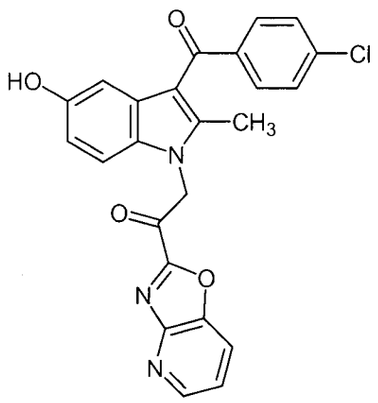
2-[3-(4-Bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-(5-piridin-2-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etanona

---



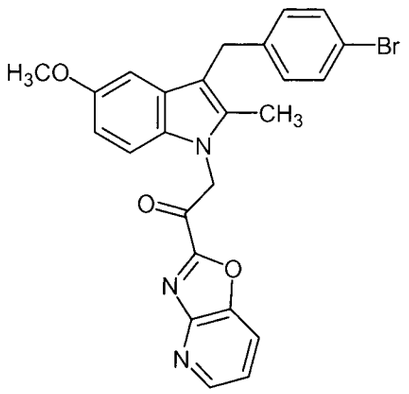
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

---



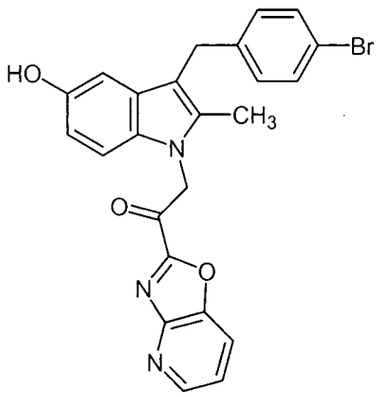
2-[3-(4-Cloro-benzoil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

---



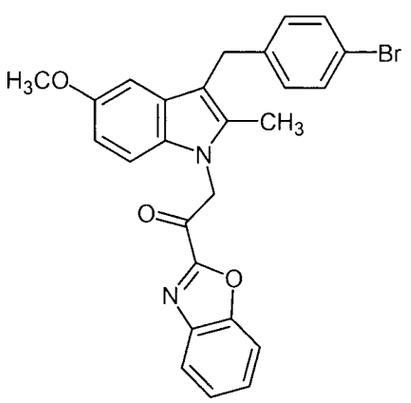
2-[3-(4-Bromobencil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

---



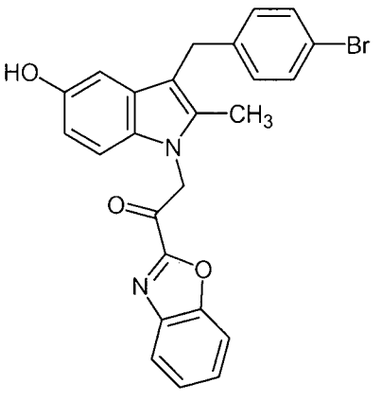
2-[3-(4-Bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-etanona

---



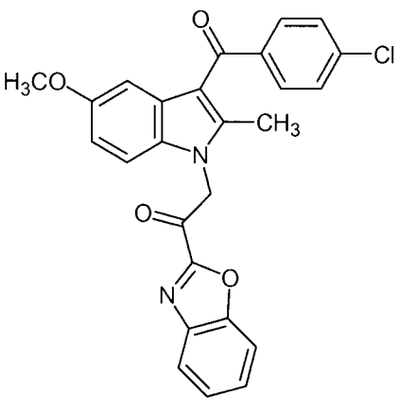
1-Benzooxazol-2-il-2-[3-(4-bromo-bencil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-etanona

---



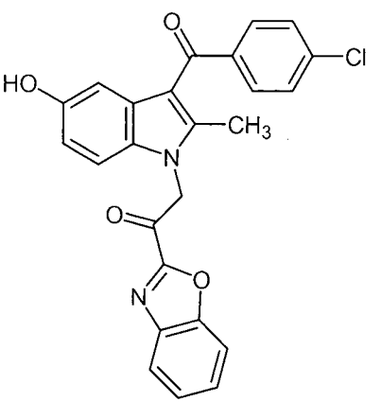
1-Benzooxazol-2-il-2-[3-(4-bromo-bencil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-etanona

---



1-Benzooxazol-2-il-2-[3-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-1-il]-etanona

---



1-Benzooxazol-2-il-2-[3-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-indol-1-il]-etanona

---

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il][5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(2-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-metoxi-2-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(3-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{1-[2-(4-clorofenil)etil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

(1-bencil-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il)(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)bencil]-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-hidroxi-2-metil-1-(4-metilbencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

{5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

1-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2,2,2-

trifluoroetanona

[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

{1-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il}(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fe [1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

nil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-

3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-

il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-

piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-

1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-

piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-

piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-etoxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-5-hidroxi-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[5-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(2,4-diclorobencil)-2-(cloro)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

Los compuestos de utilidad adicionales son aquellos descritos más abajo bajo el título "Otros compuestos de utilidad (por ejemplo, inhibidores de FAAH)" y sus derivados dentro de la fórmula I, en donde el grupo en la posición 5 del indol está sustituido con H, halógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y -OH (en donde cualquier carbono puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno) y el grupo bencilo es para-sustituido, por ejemplo, con Br, metoxi u -OH o es 2,4-sustituido, por ejemplo, con Cl.

Otros compuestos de utilidad (por ejemplo, inhibidores de FAAH)

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-N-ciclohexil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-N-ciclopropil-2-oxoacetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](oxo)acético

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclobutil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-ciclopentil-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-1,3-tiazol-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-1,3-tiazol-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-1*H*-imidazol-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-1*H*-imidazol-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-1,3-oxazol-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-1,3-oxazol-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirazin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirazin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-

pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-2-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridazin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridazin-3-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridazin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-piridazin-4-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-5-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-pirimidin-5-ilacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-isoxazol-5-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-isoxazol-5-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-isoxazol-3-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-isoxazol-3-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-isotiazol-3-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-isotiazol-3-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-isotiazol-5-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-isotiazol-5-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metilisotiazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(5-metilisotiazol-3-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(3-metilisotiazol-5-il)-2-oxoacetamida

N-1,3-benzotiazol-2-il-2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-1,3-benzotiazol-2-il-2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-1,3-benzoxazol-2-il-2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

N-1,3-benzoxazol-2-il-2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-

[1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-[1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-2-oxoacetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-fenil-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-fenil-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxo-*N*-(4-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)acetamida

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-

3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1,3-oxazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1*H*-imidazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1*H*-imidazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3-tiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-2-

tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-tienil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](isotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](isotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](isotiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](isotiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](isoxazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](isoxazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](isoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](isoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-

3-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-ilisoxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-

1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-

pirimidin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

[[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-ilisotiazol-5-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-ilisotiazol-5-il)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-2-furil)metanona

1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-2-

furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-2-furil)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-oxazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-

2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-oxazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-

1,3-tiazol-5-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-3-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirazin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-pirimidin-2-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](2-piridazin-4-il-1,3-tiazol-4-il)metanona

1,3-benzoxazol-2-il[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]metanona

1,3-benzoxazol-2-il[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]([1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-

3-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-3-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-pirazol-3-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-fenil-1*H*-1,2,3-

triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-3-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-3-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-3-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirazin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

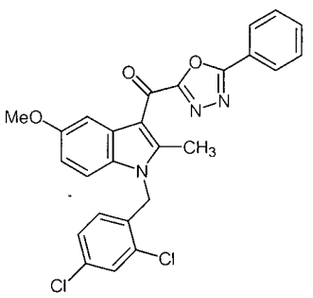
[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-pirimidin-2-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

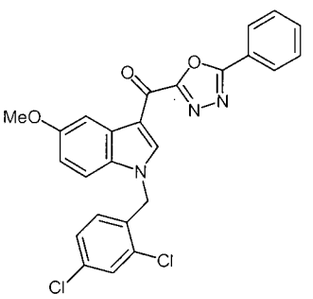
[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](1-piridazin-4-il-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanona

Otros compuestos de utilidad (por ejemplo, inhibidores de FAAH) incluyen:

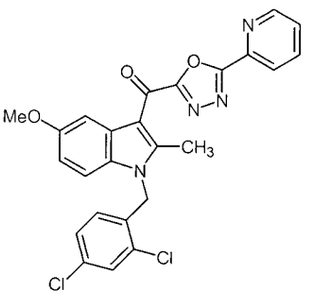
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



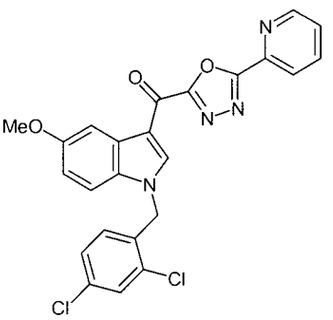
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



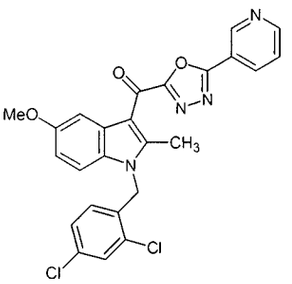
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



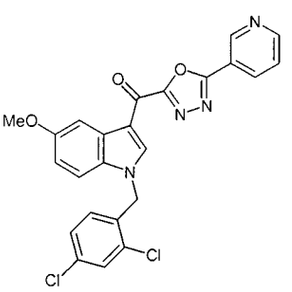
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



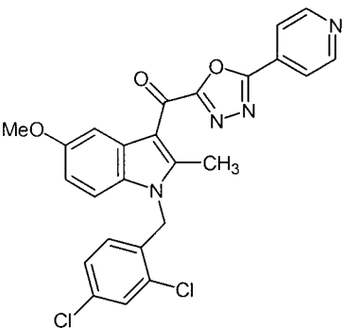
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



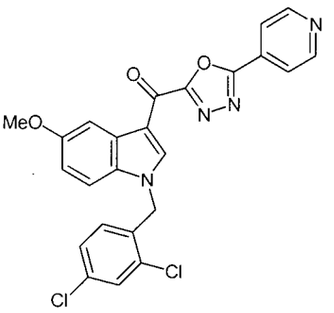
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



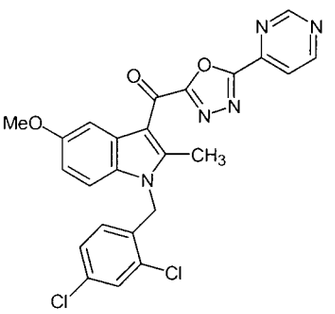
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



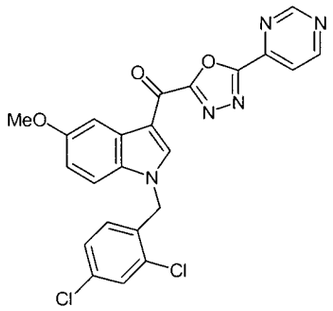
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



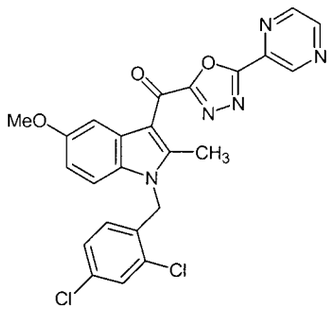
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



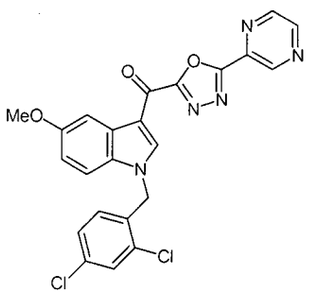
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



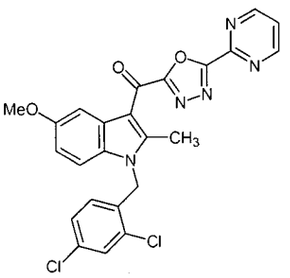
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



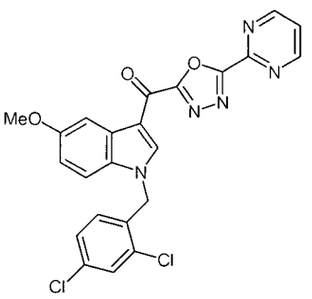
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



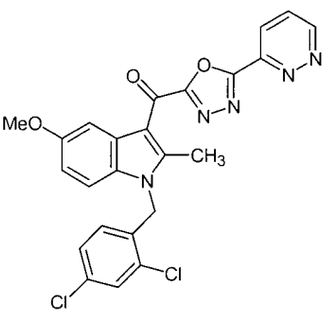
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



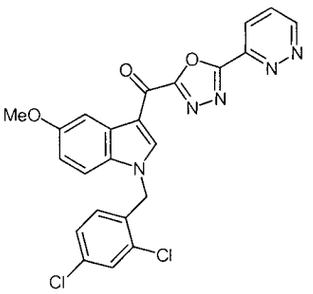
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



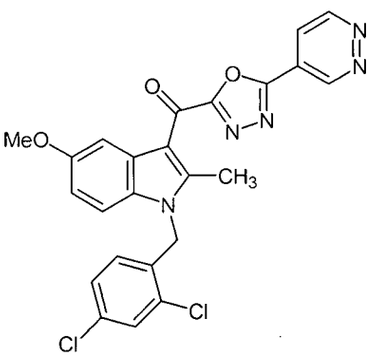
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



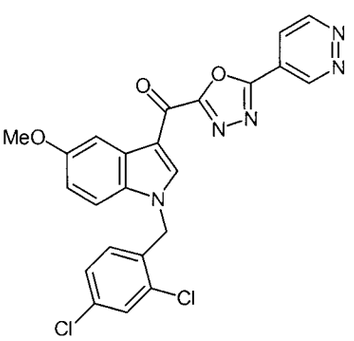
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



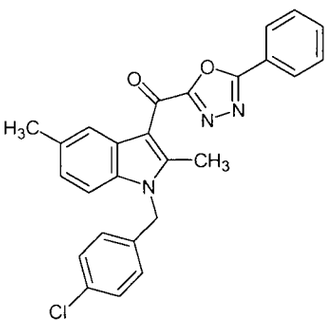
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



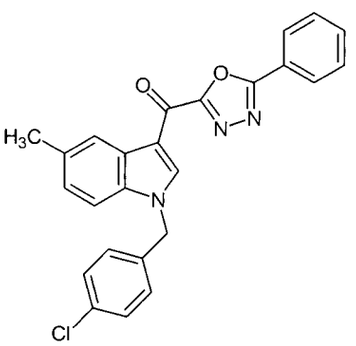
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



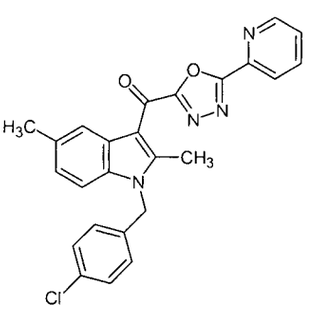
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



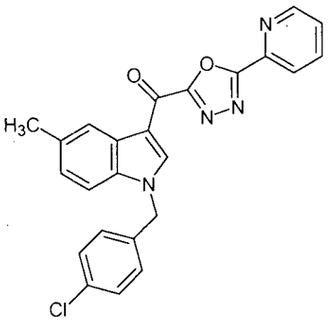
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



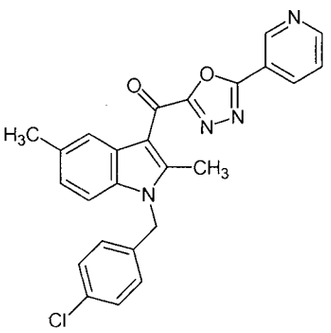
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



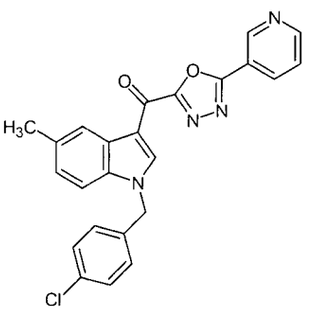
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



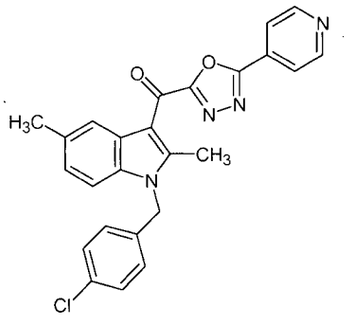
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



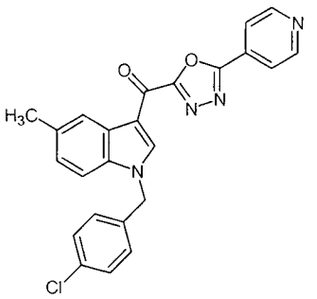
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



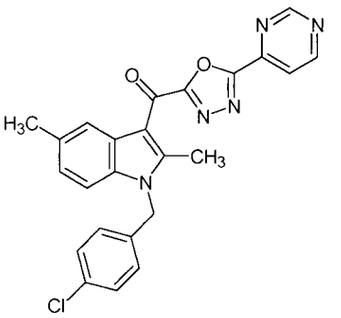
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



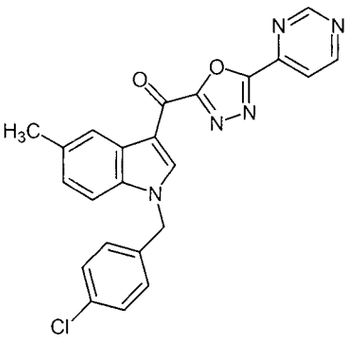
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



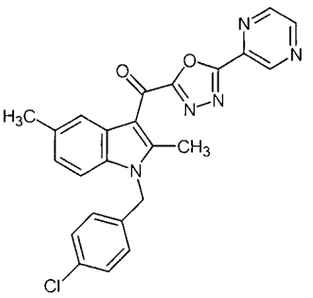
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



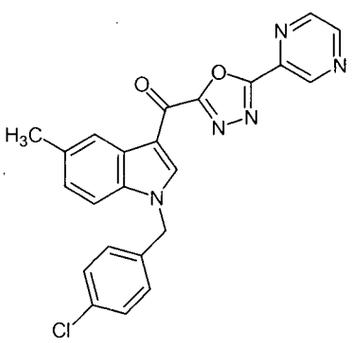
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



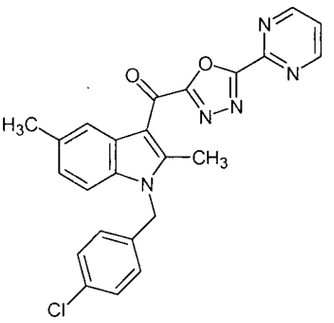
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



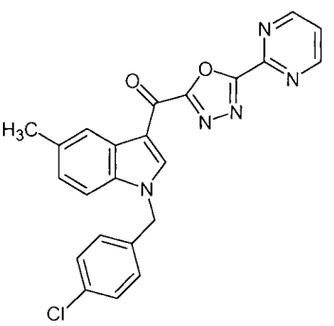
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



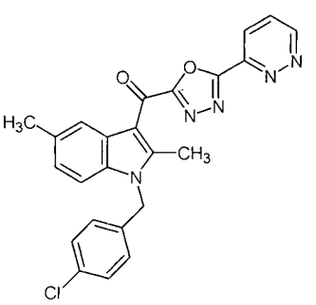
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



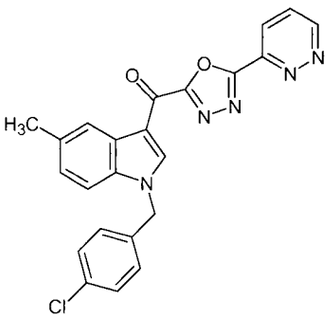
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



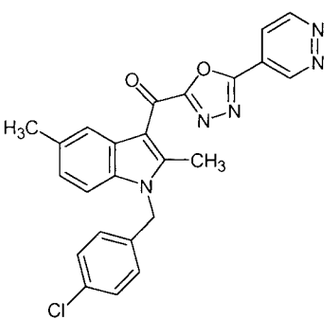
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



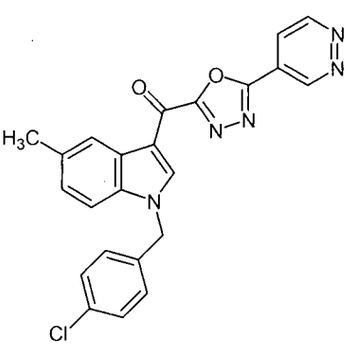
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



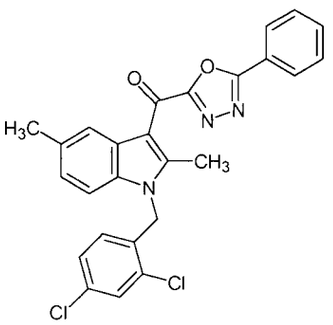
[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



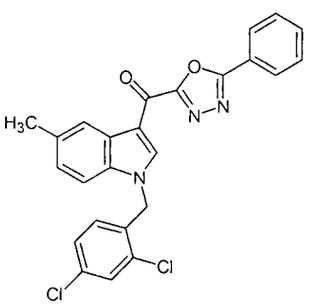
[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



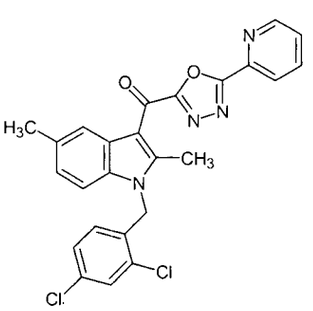
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



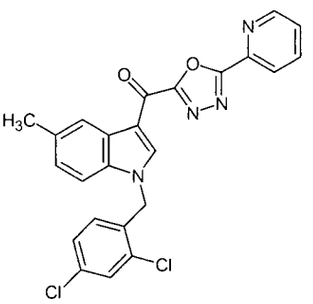
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



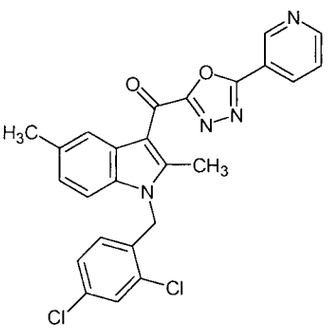
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



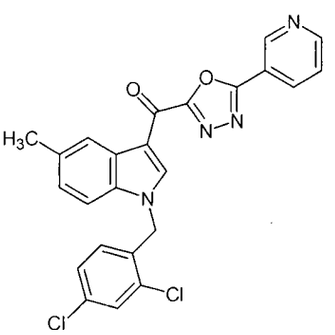
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



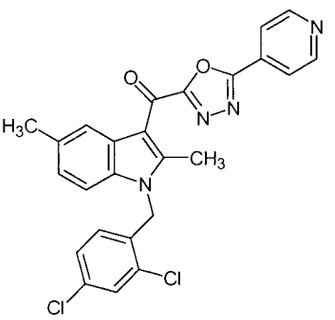
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



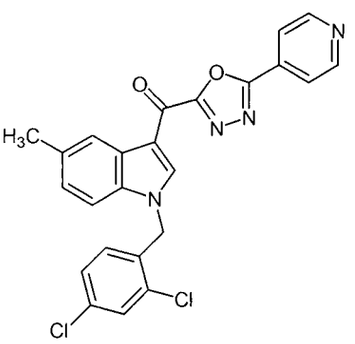
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



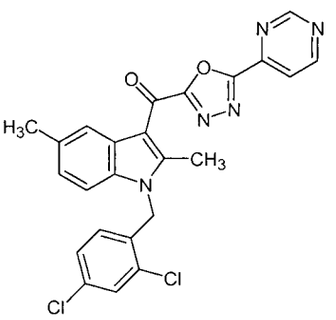
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



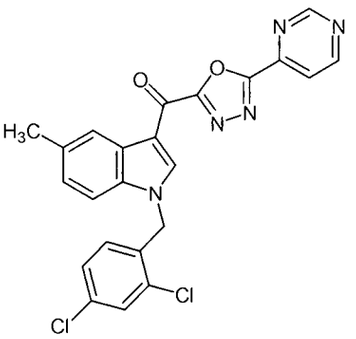
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



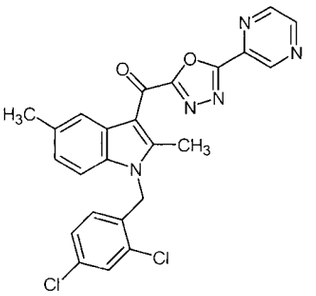
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



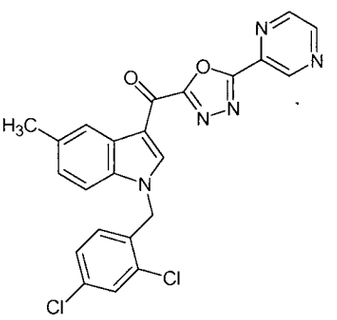
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



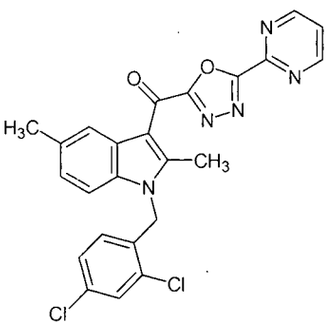
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



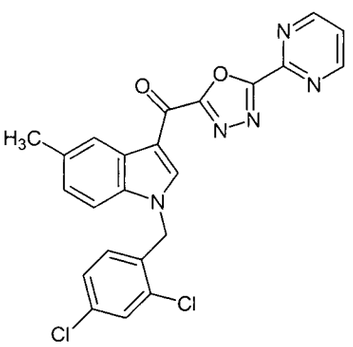
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



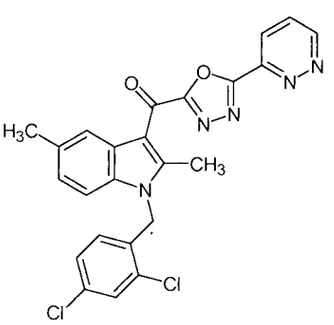
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



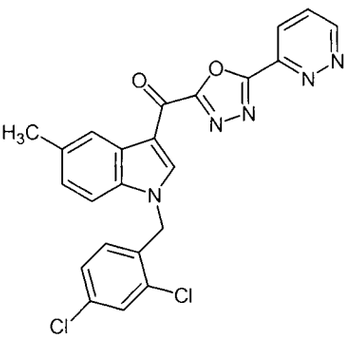
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



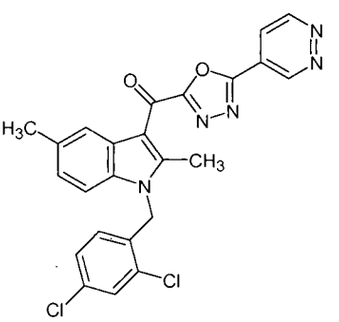
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



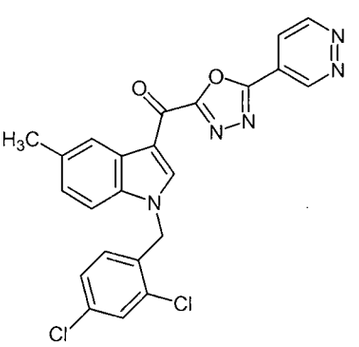
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



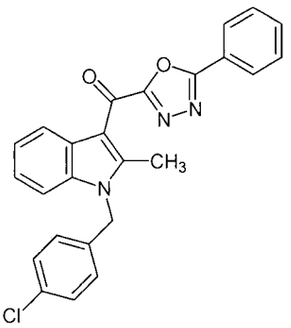
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



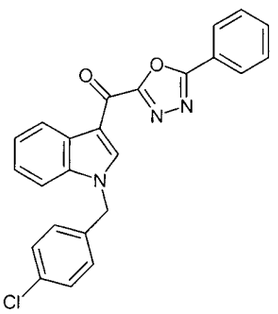
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



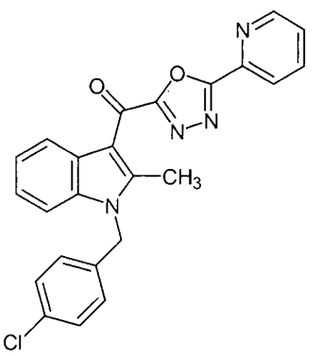
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



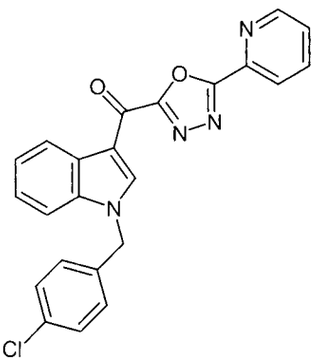
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



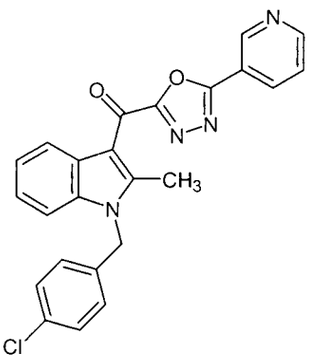
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



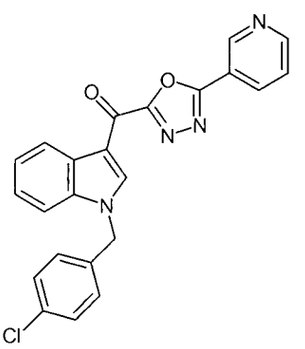
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



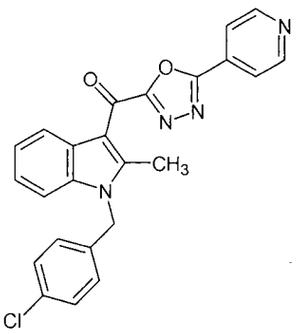
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



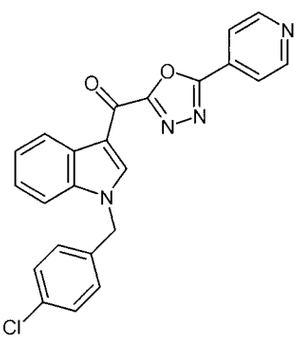
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



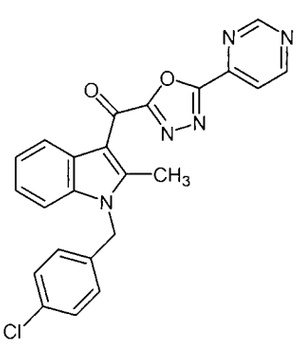
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



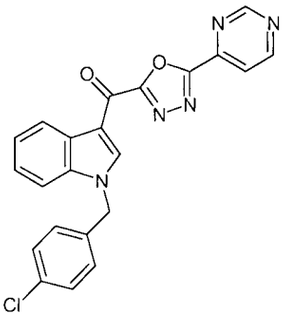
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



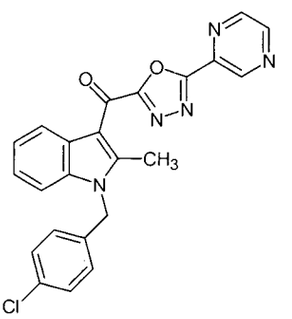
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



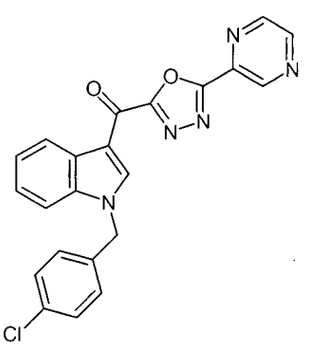
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



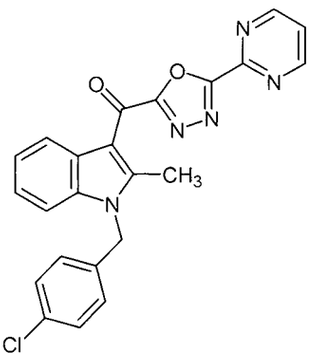
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



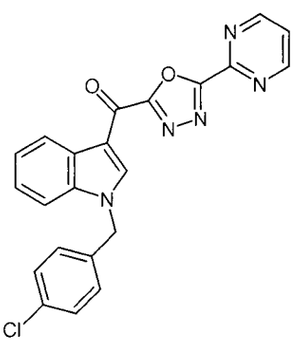
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



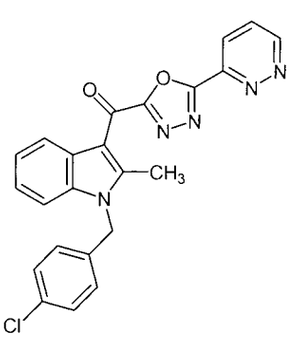
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



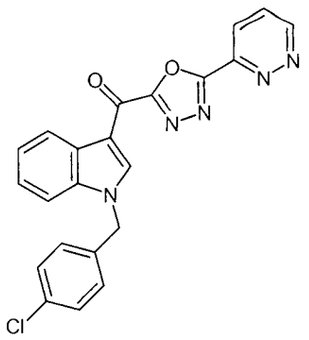
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



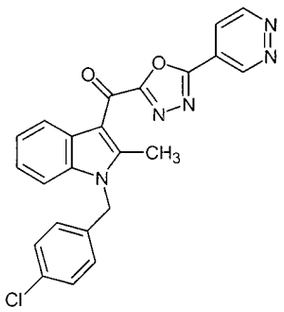
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



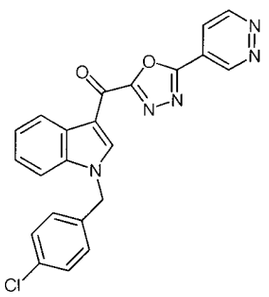
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



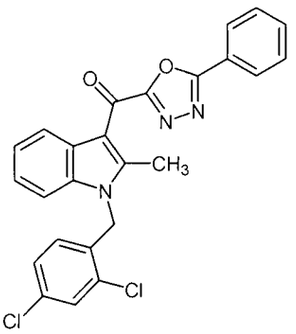
[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



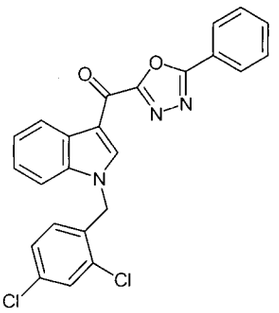
[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



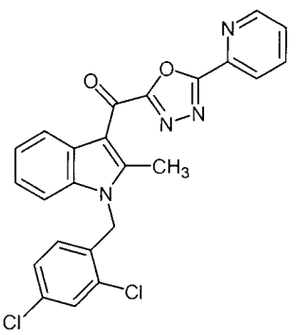
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



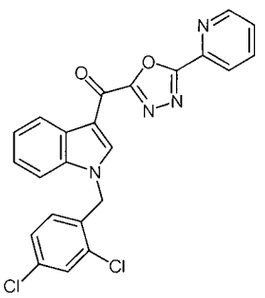
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



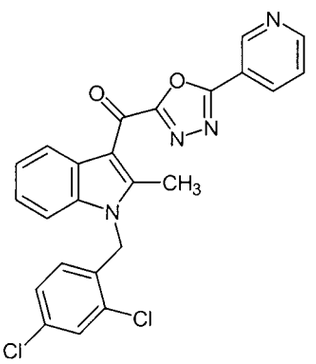
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



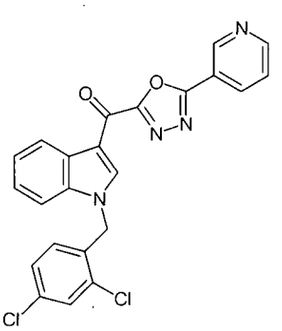
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



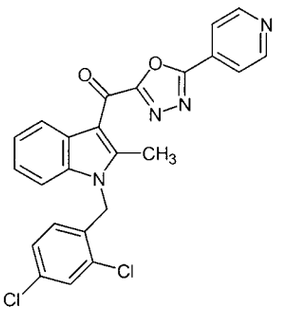
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



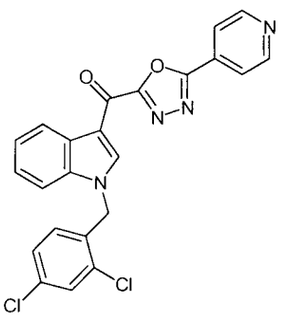
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



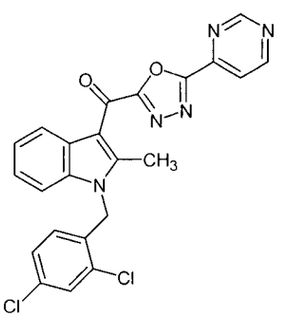
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



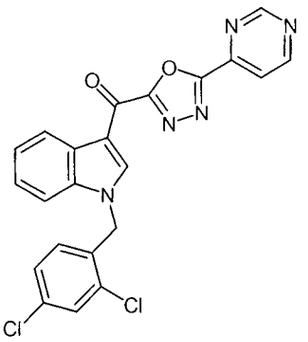
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



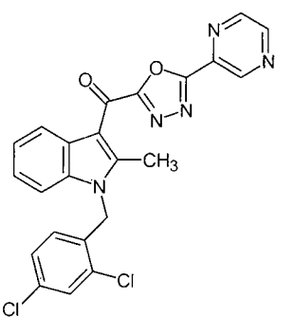
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



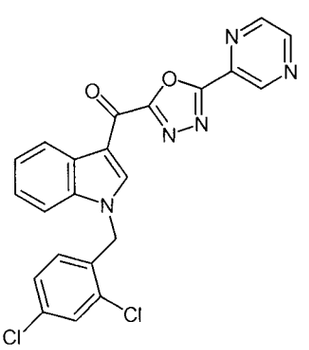
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



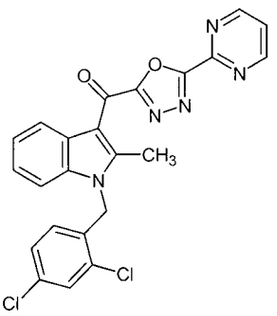
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



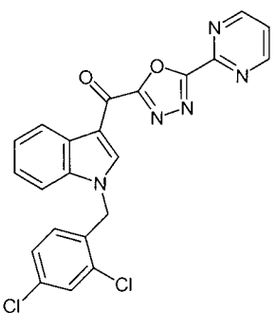
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



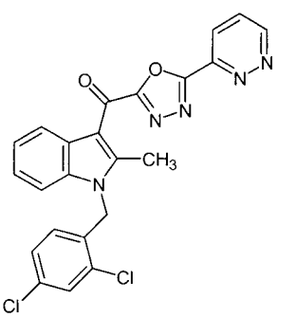
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



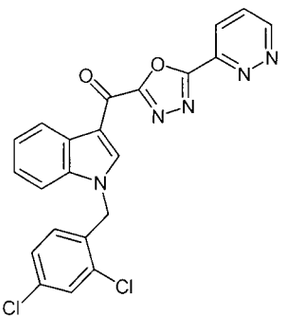
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



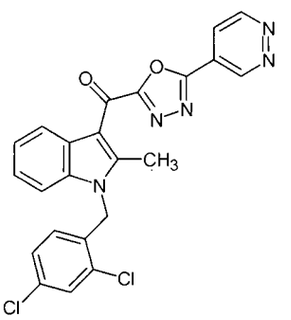
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



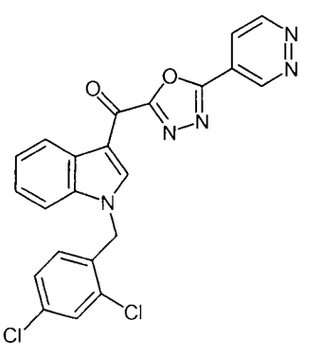
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



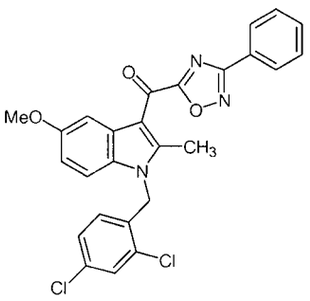
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



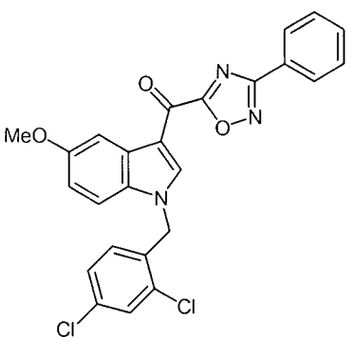
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



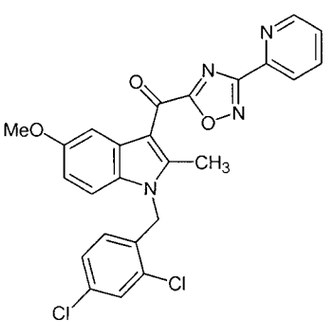
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



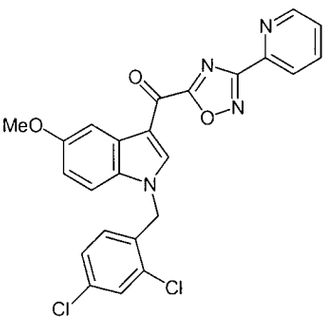
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



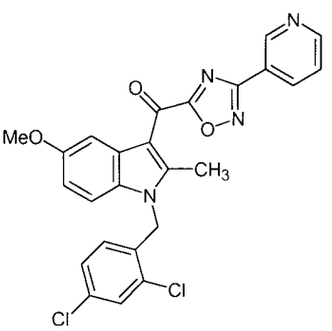
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



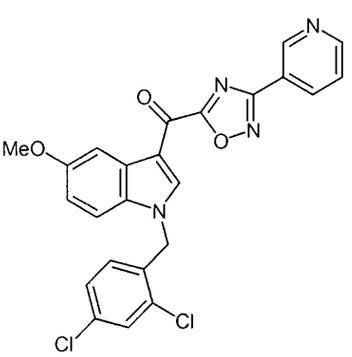
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



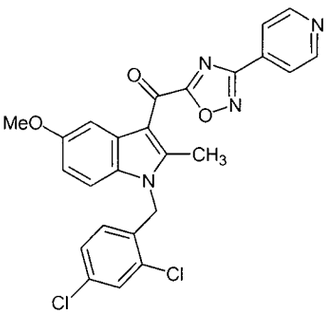
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



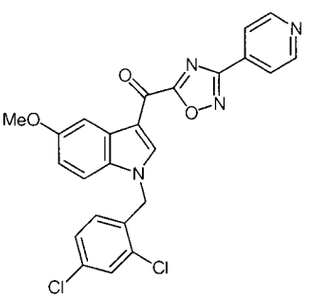
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



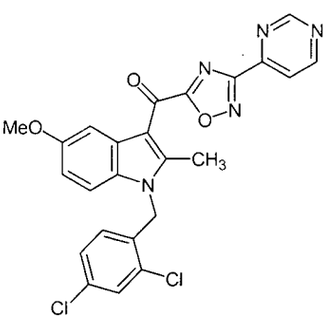
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



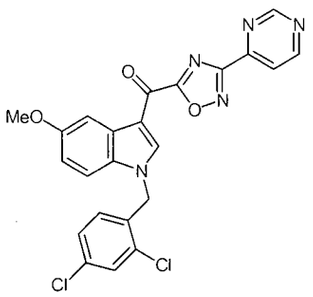
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



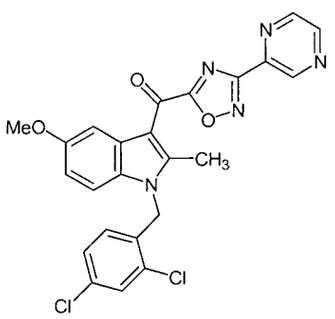
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



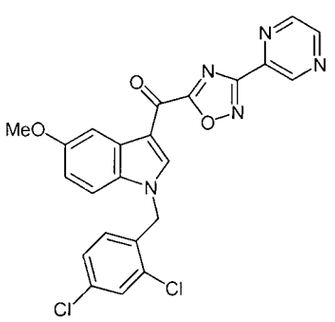
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



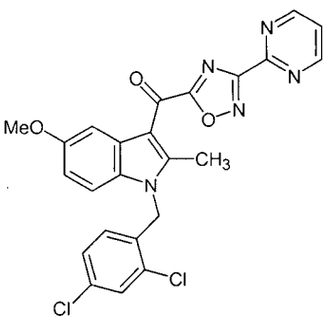
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



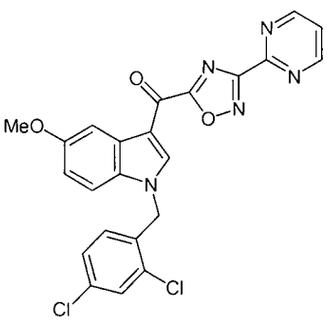
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



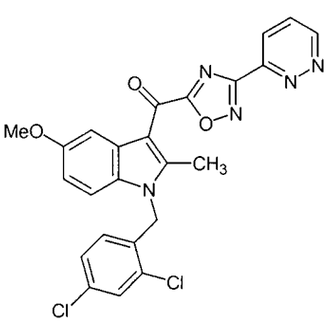
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



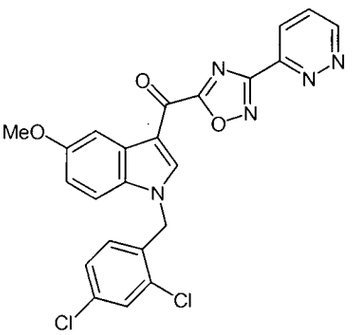
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



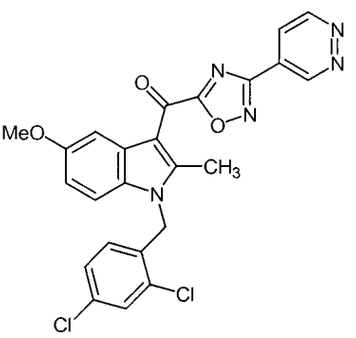
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



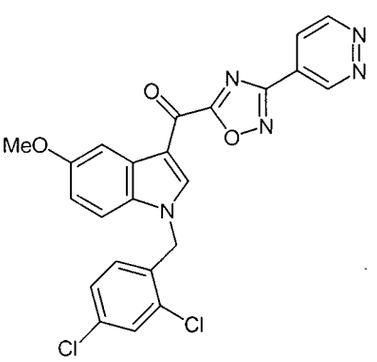
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



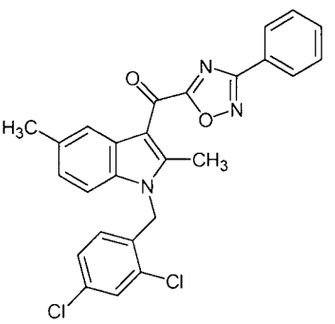
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



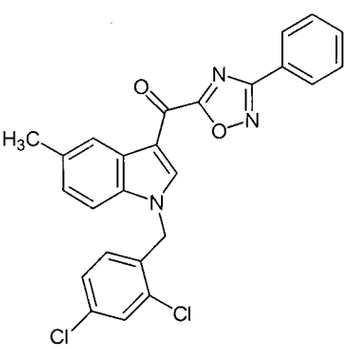
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



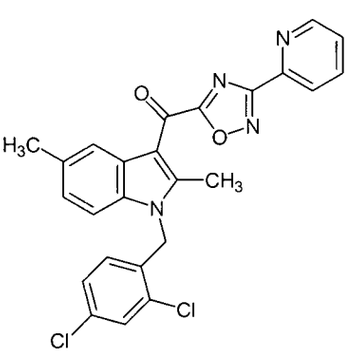
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



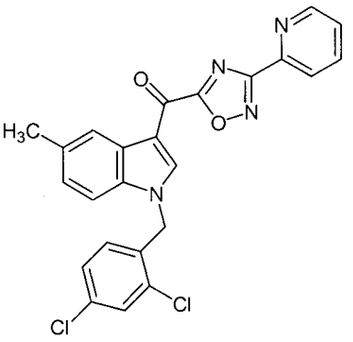
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



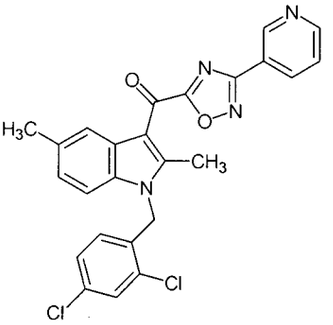
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



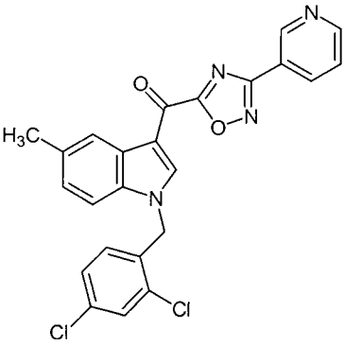
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



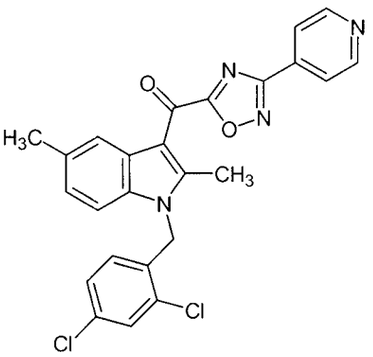
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



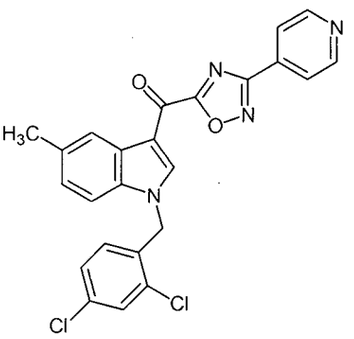
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



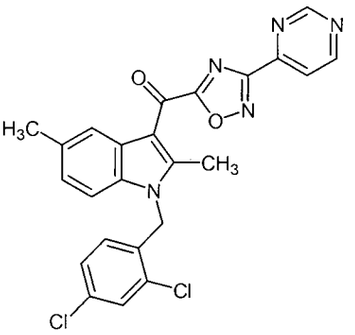
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



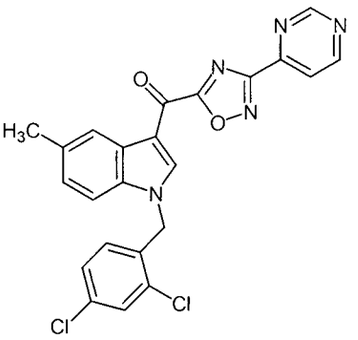
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



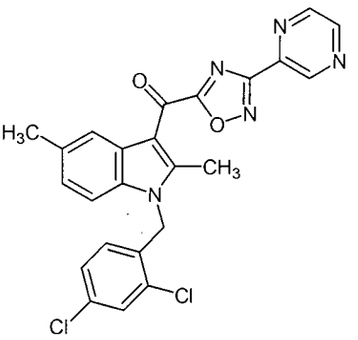
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



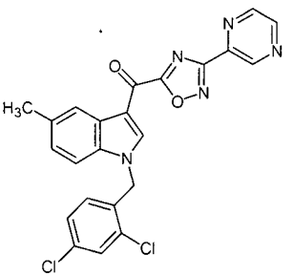
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



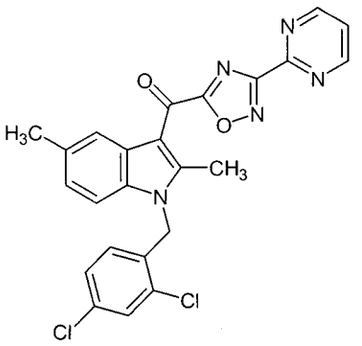
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



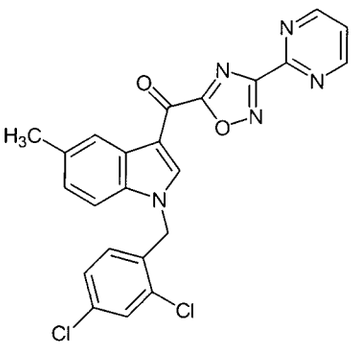
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



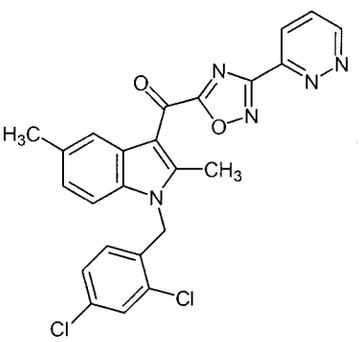
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



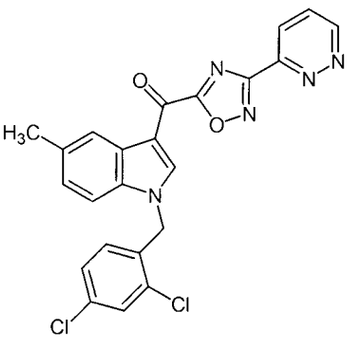
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



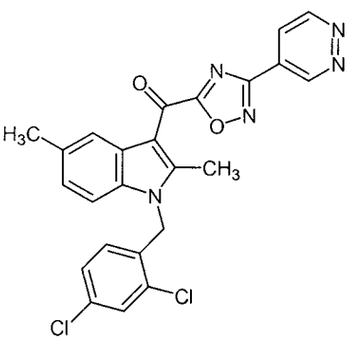
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



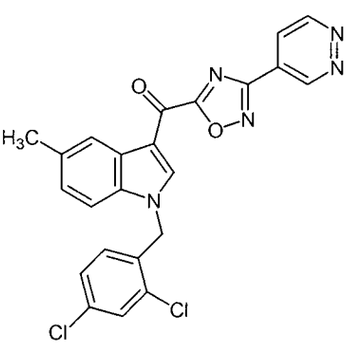
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



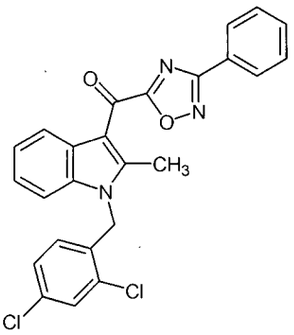
[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



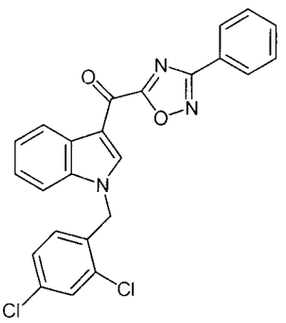
[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



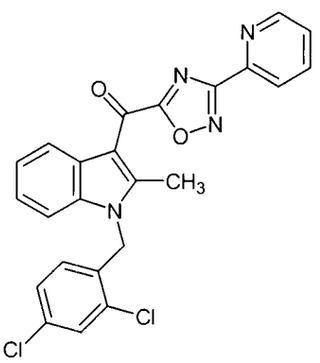
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



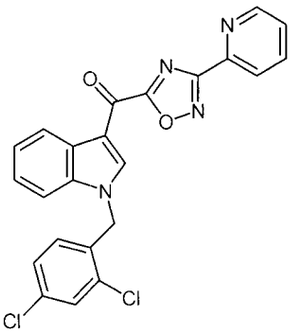
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



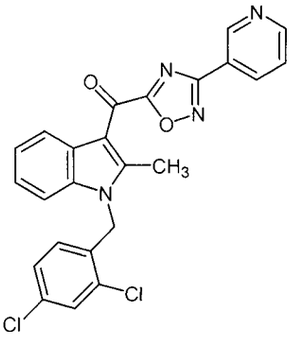
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



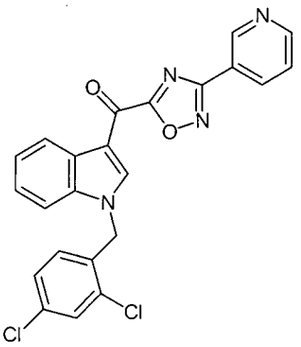
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



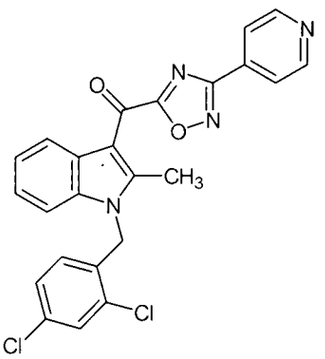
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



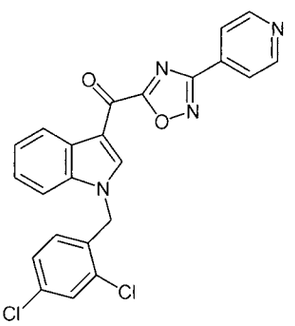
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



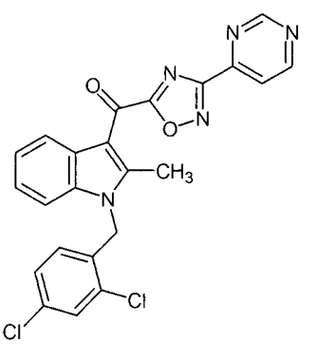
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



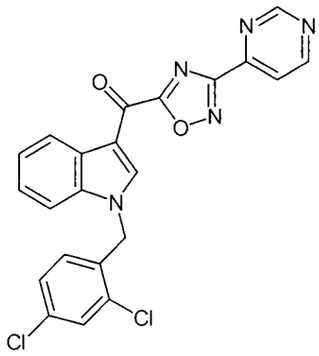
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



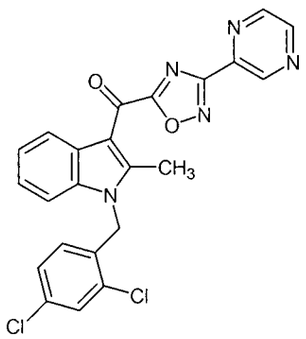
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



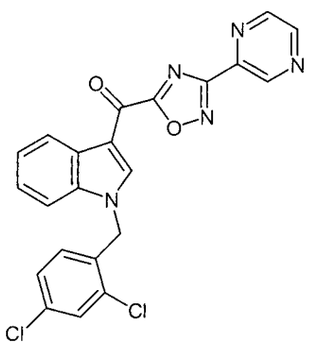
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



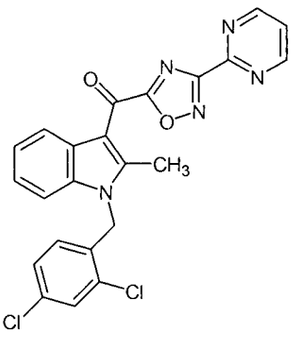
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



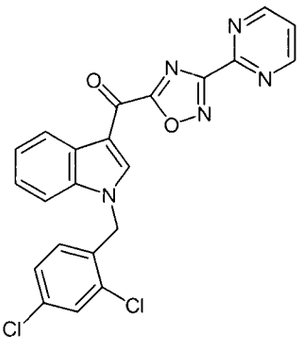
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



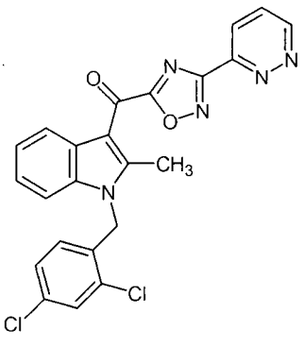
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



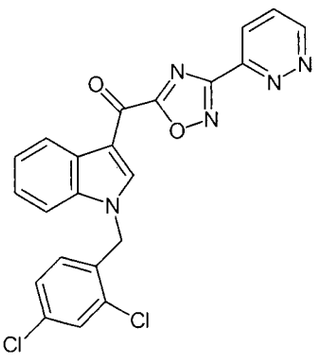
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



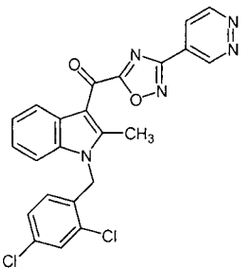
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



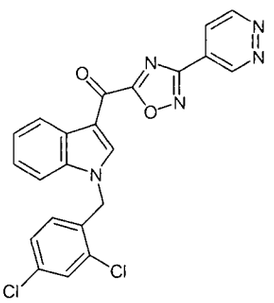
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



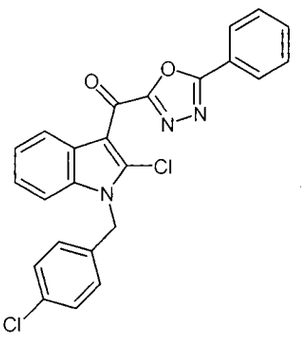
[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



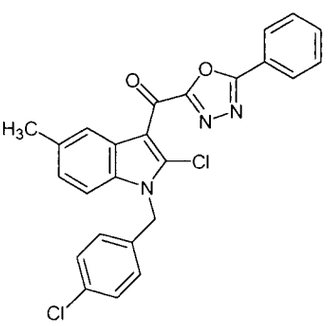
[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



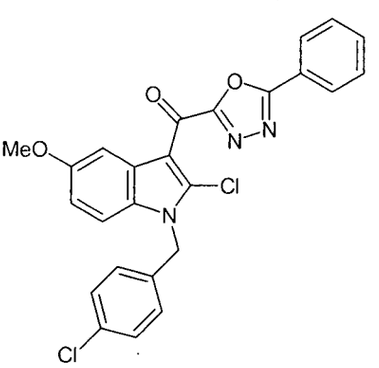
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



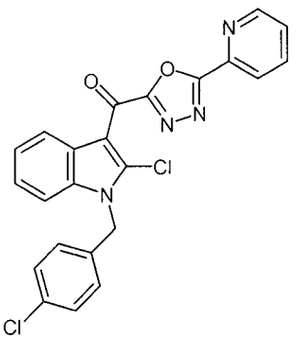
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



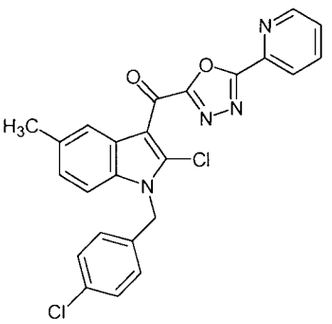
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



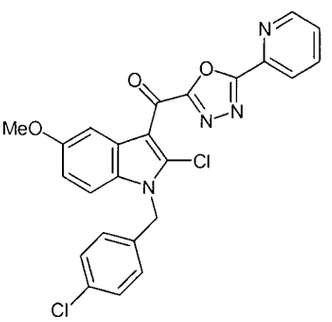
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



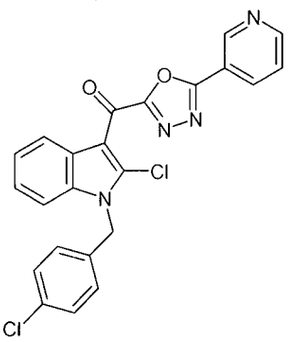
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



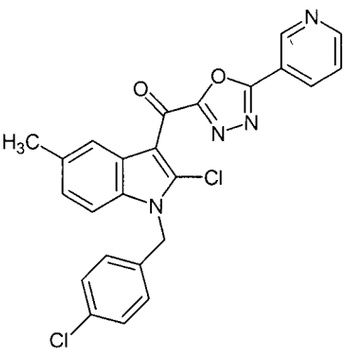
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



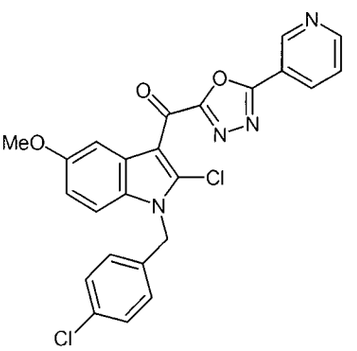
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



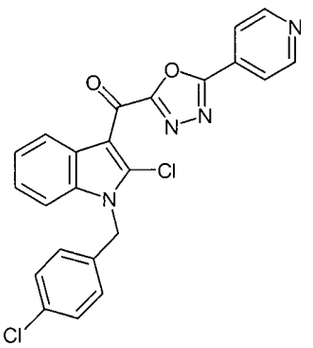
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



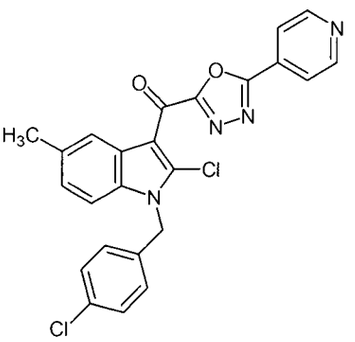
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



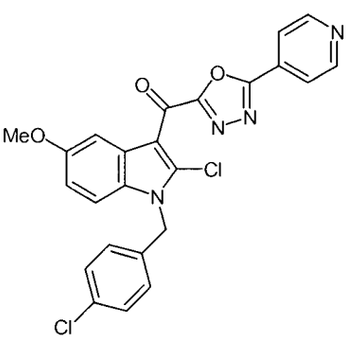
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



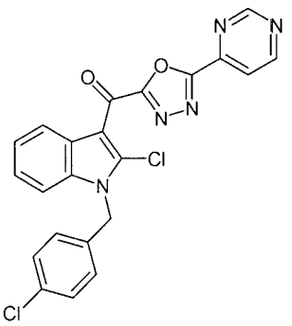
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



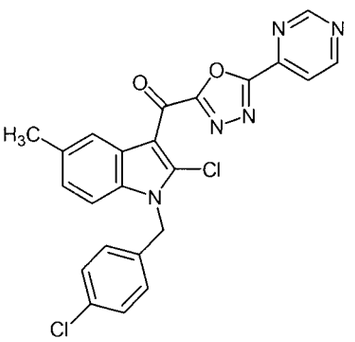
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



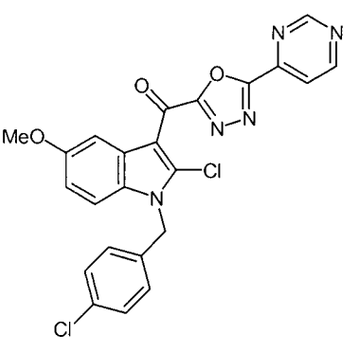
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



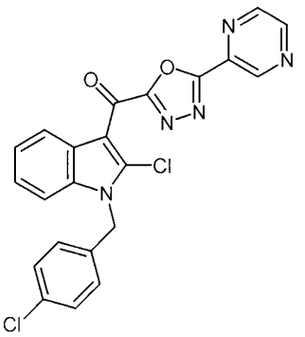
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



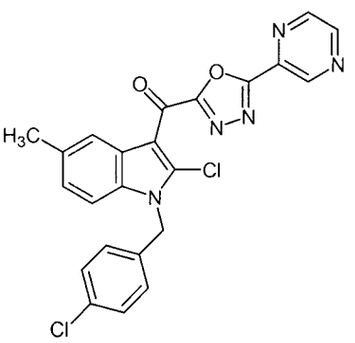
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



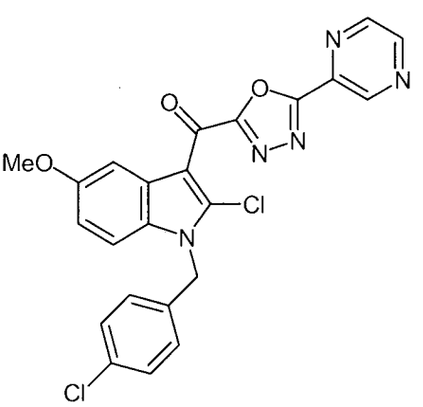
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



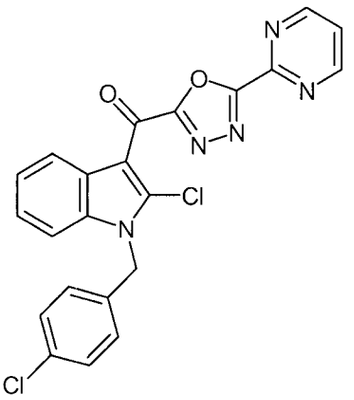
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



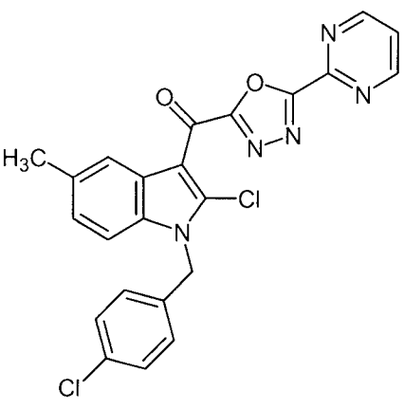
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



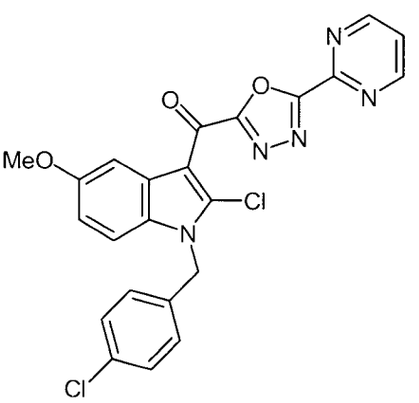
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

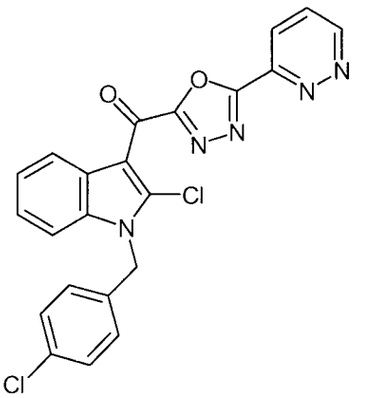


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

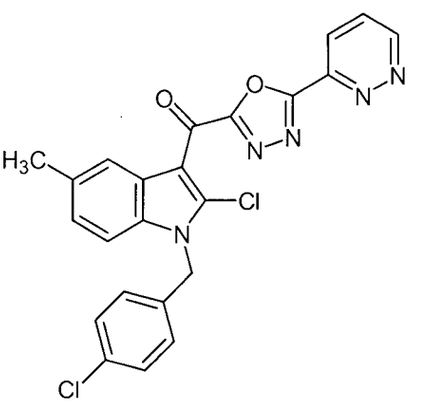


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-

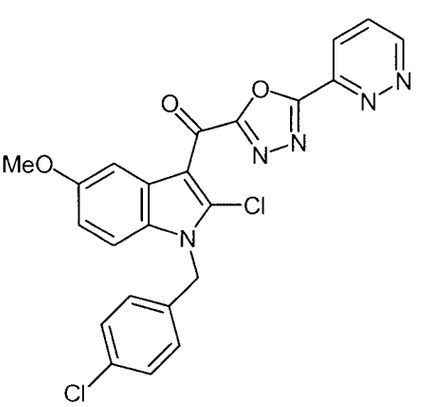
1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



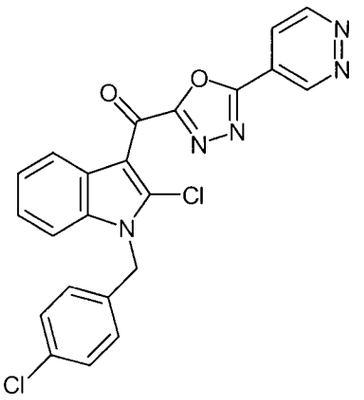
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



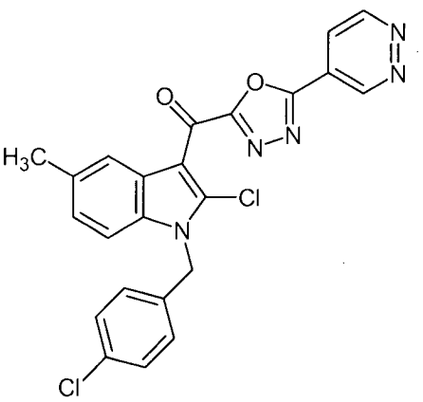
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



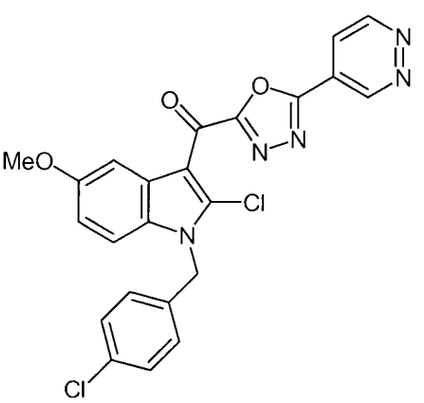
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



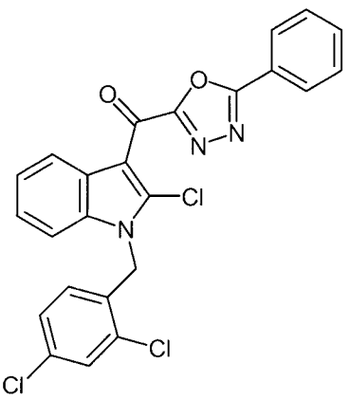
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



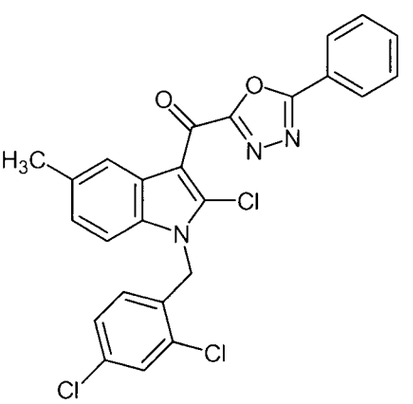
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



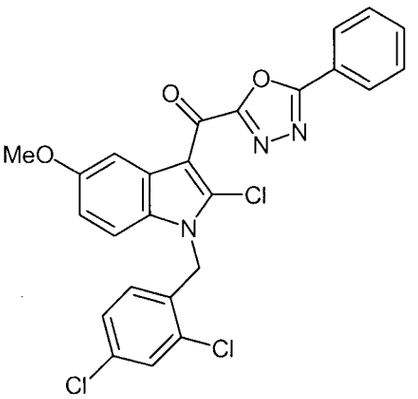
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



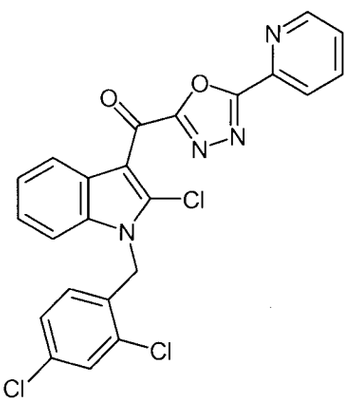
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



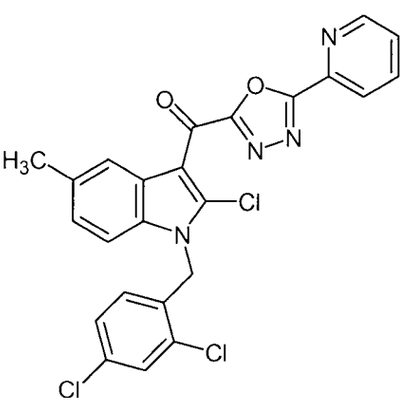
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

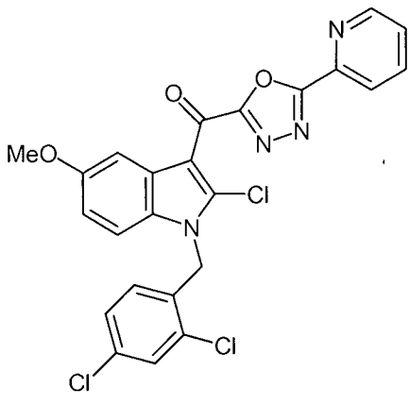


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

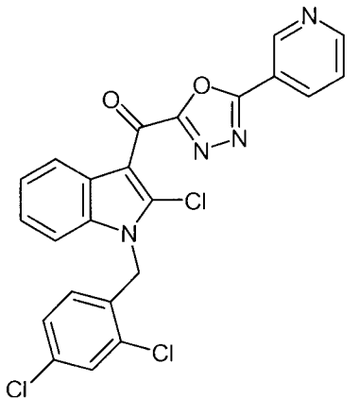


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-

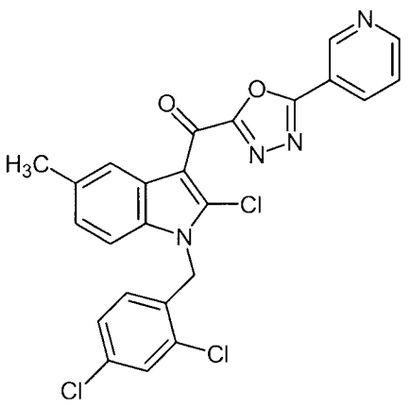
piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



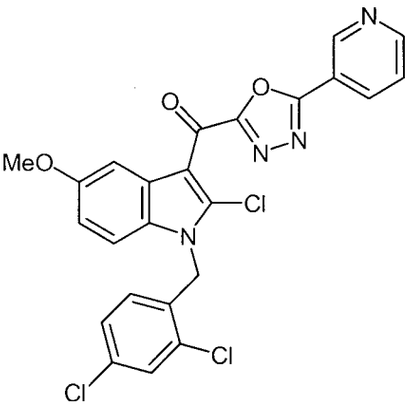
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



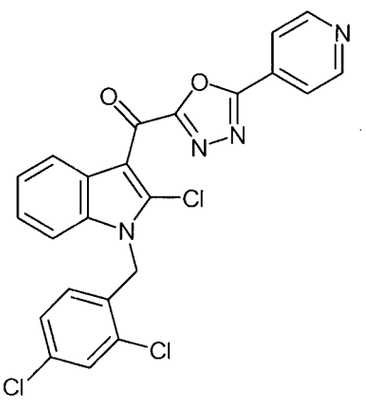
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



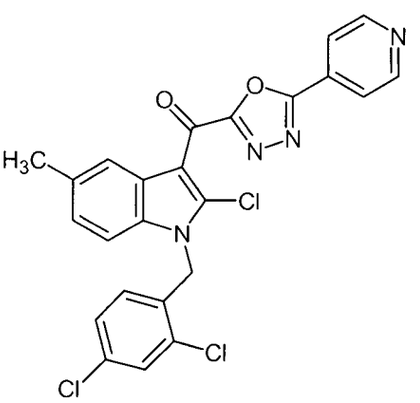
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



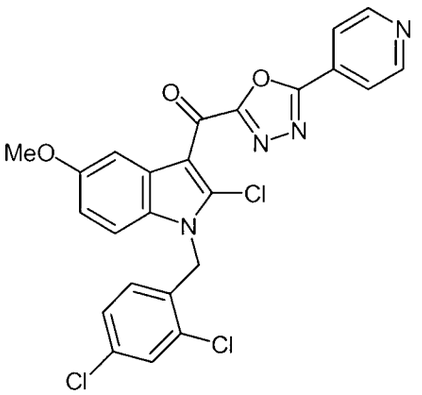
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



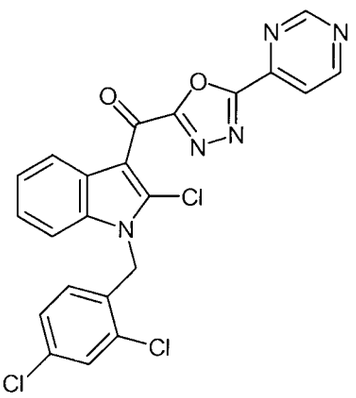
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



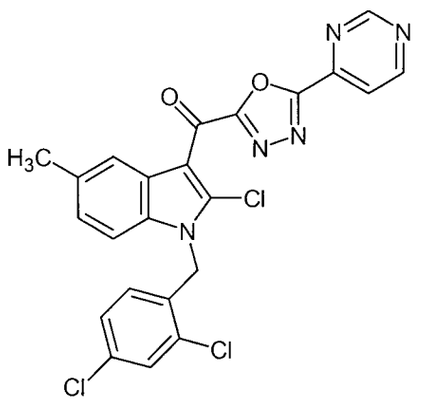
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



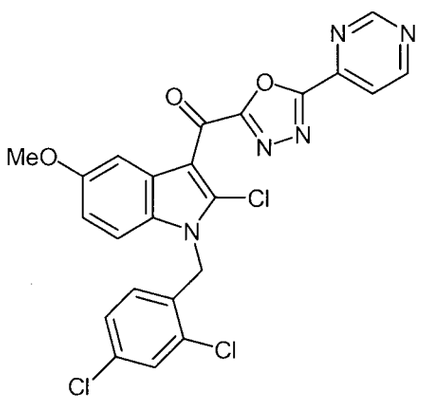
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



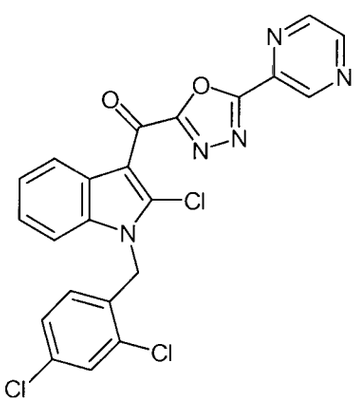
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

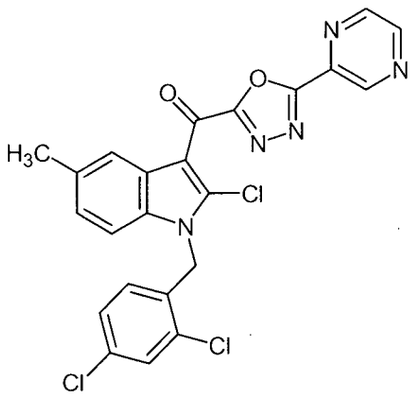


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

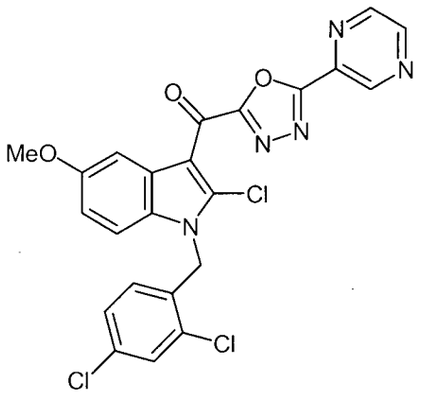


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-

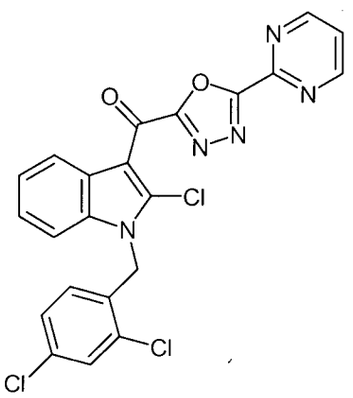
pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



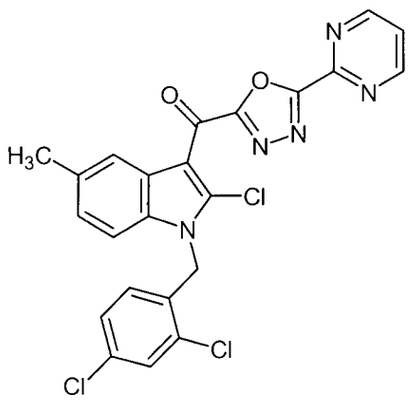
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirazin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



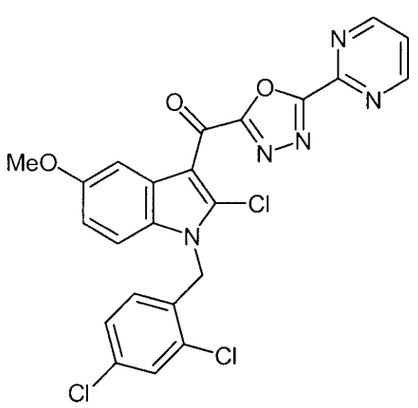
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



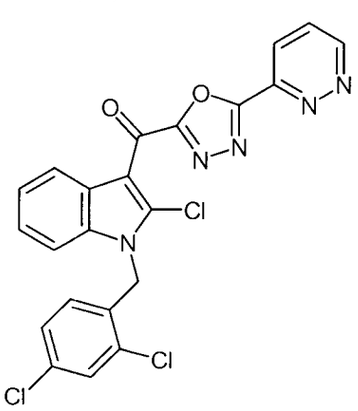
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



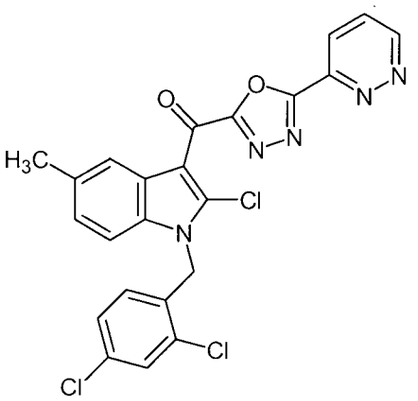
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-pirimidin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



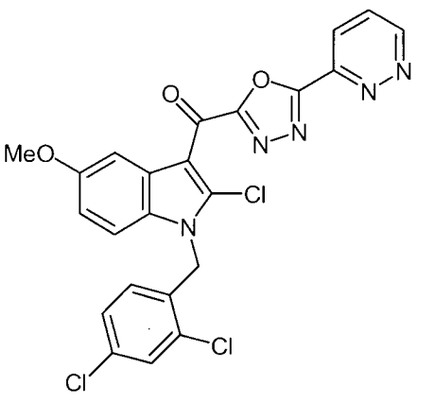
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



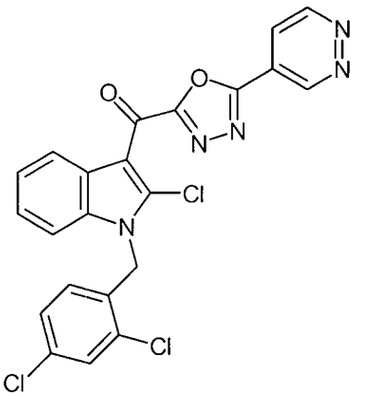
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



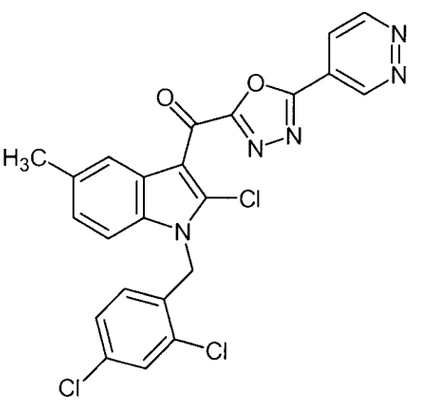
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

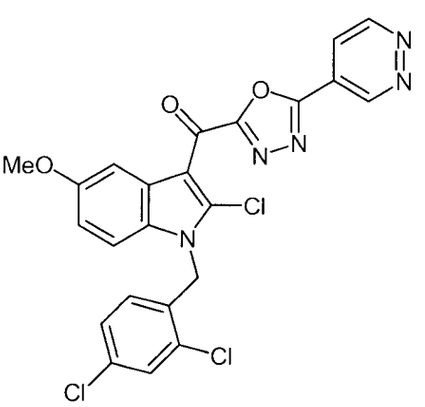


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

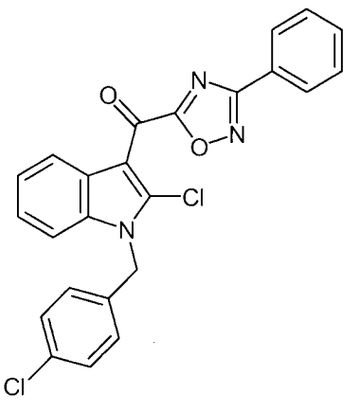


C, 55,39; H, 2,83; Cl, 21,33; N, 14,04; O, 6,42

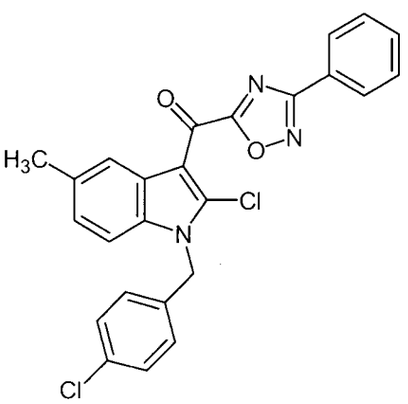
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](5-piridazin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona



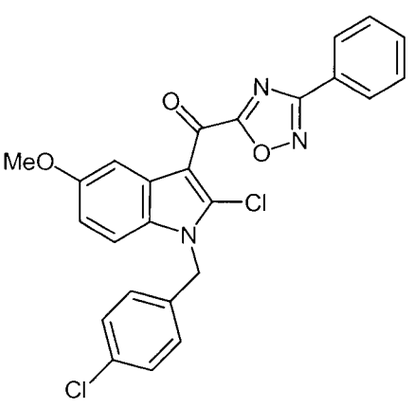
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



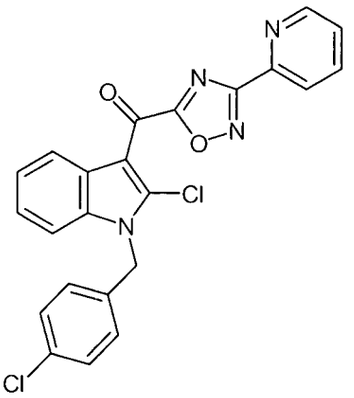
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



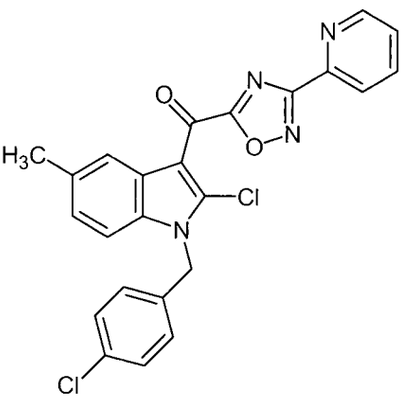
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



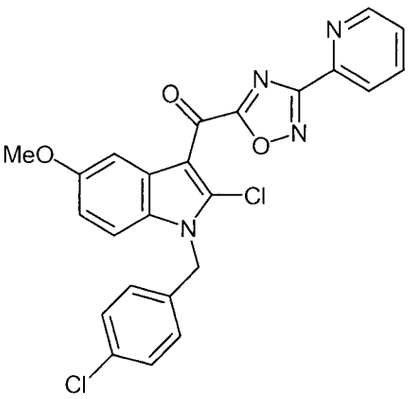
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



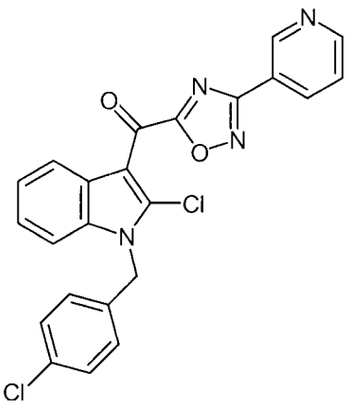
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



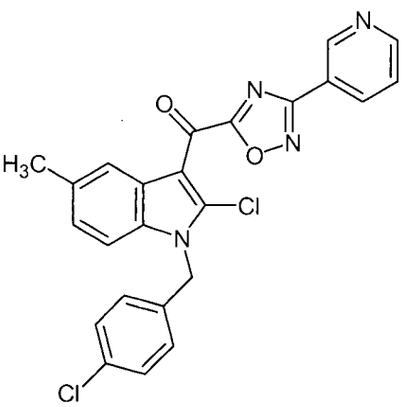
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

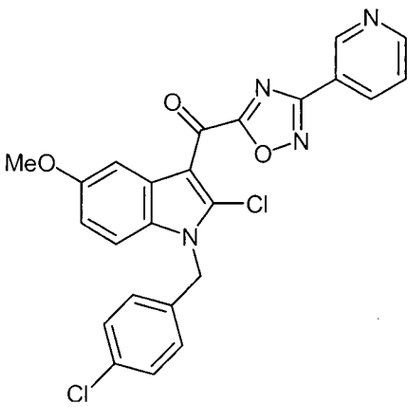


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

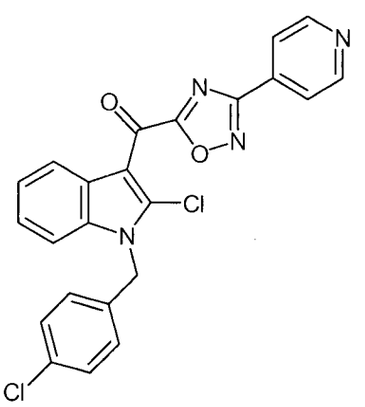


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-

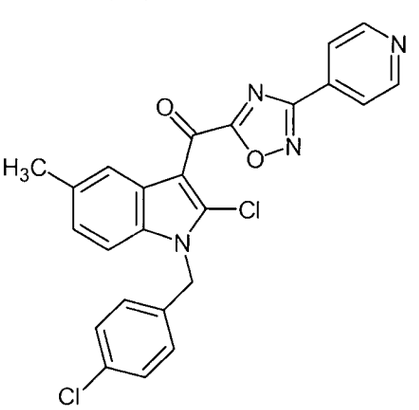
3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



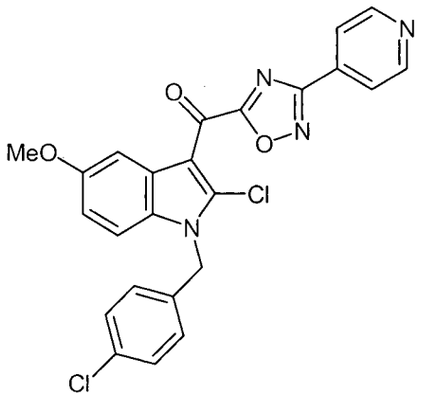
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



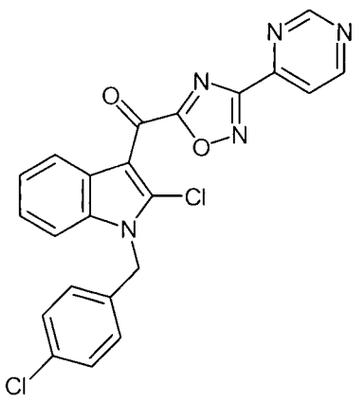
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



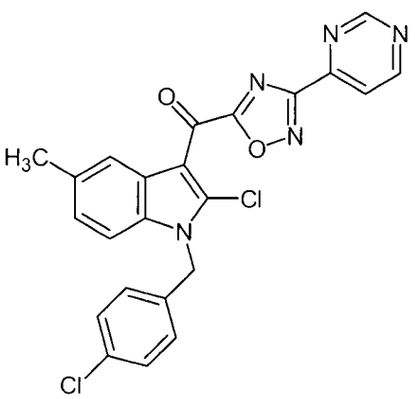
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



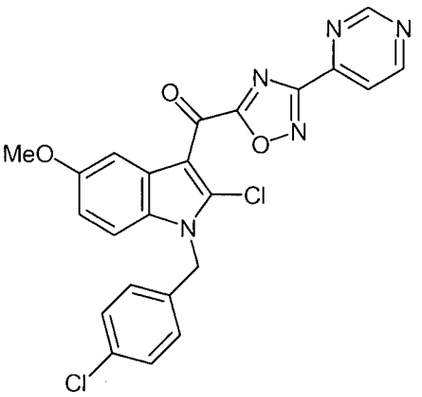
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



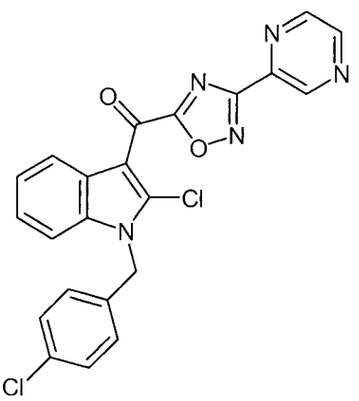
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



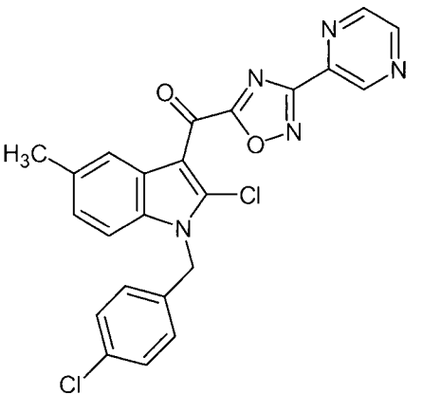
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



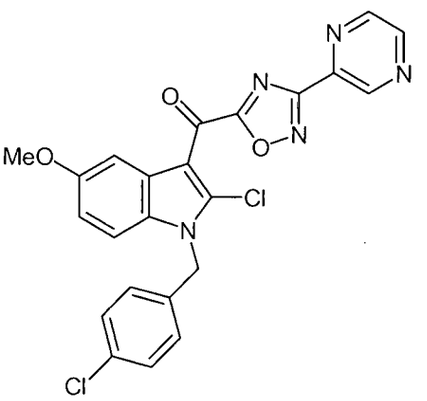
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



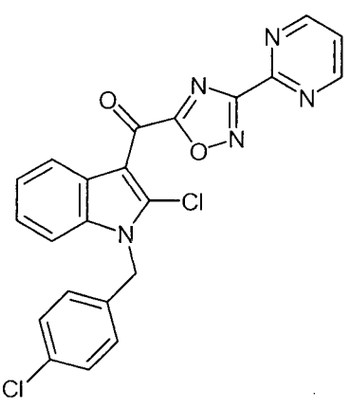
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

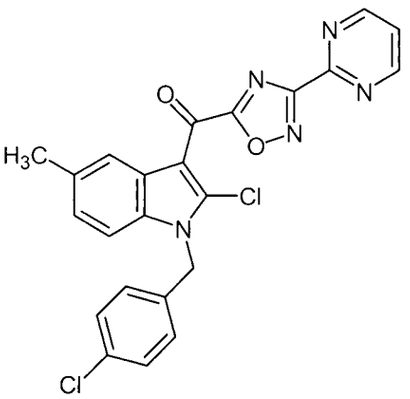


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

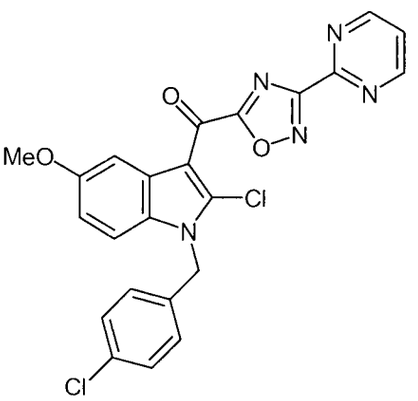


[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-

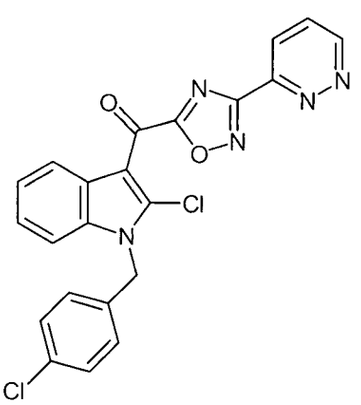
pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



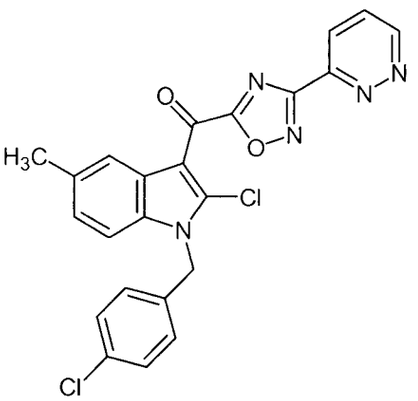
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



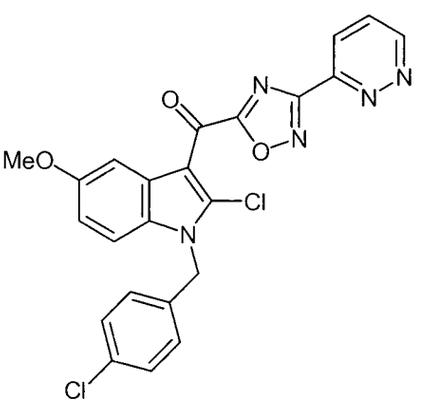
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



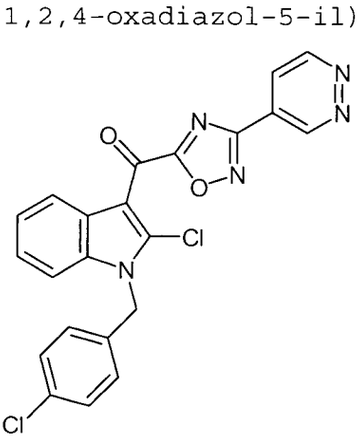
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



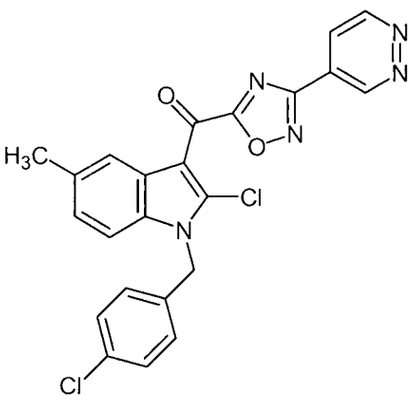
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



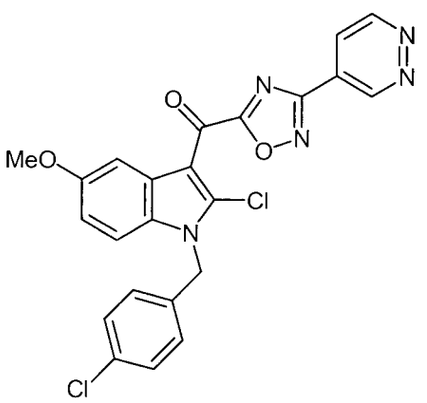
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



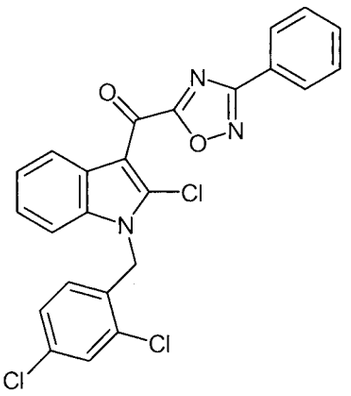
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



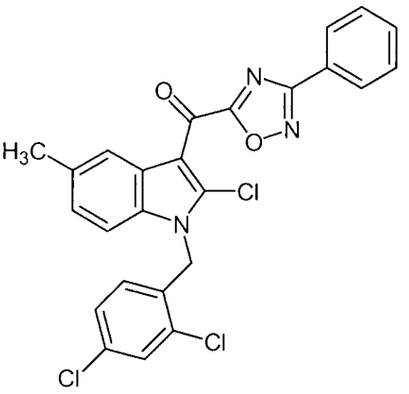
[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



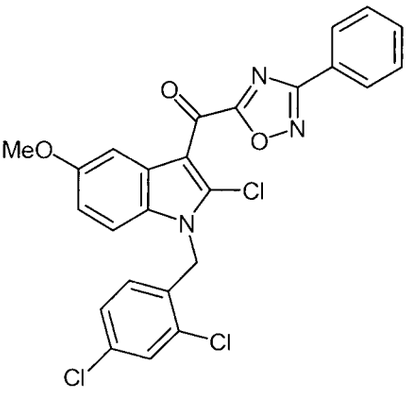
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

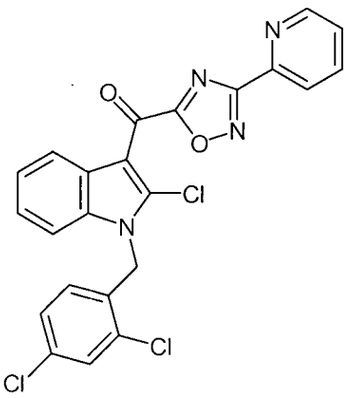


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

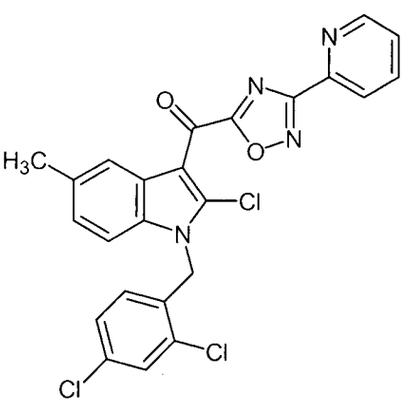


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-

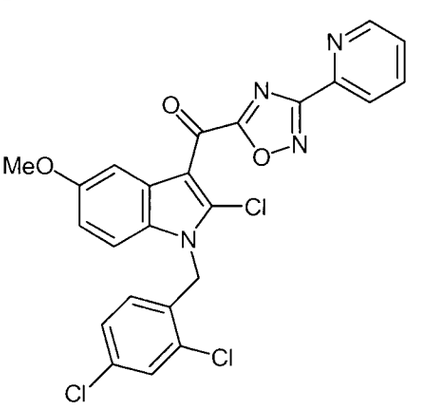
1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



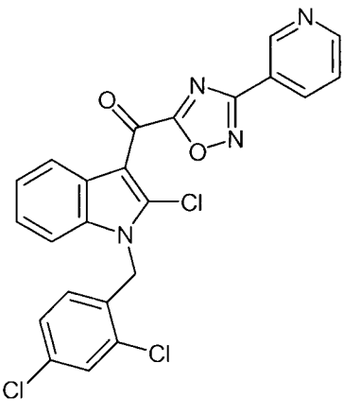
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



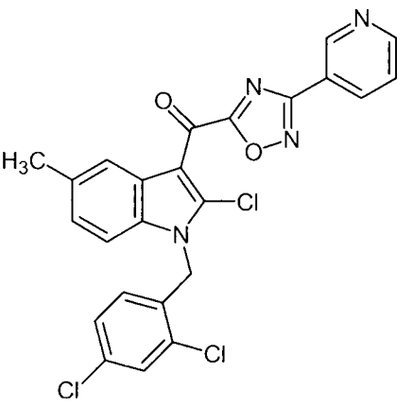
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



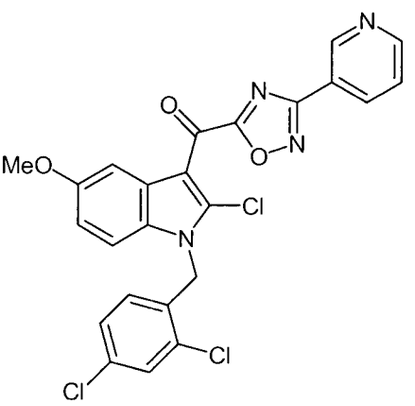
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



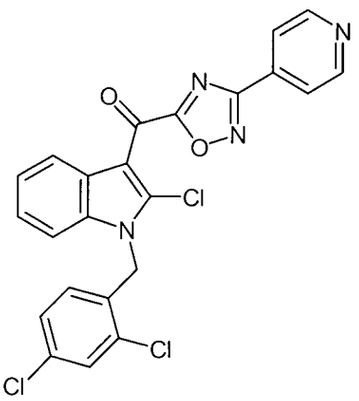
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



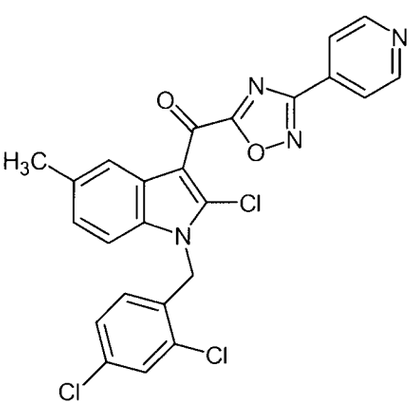
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



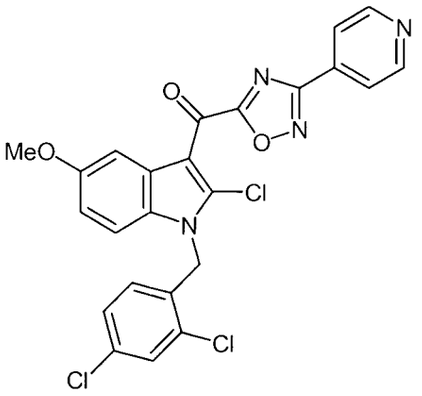
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



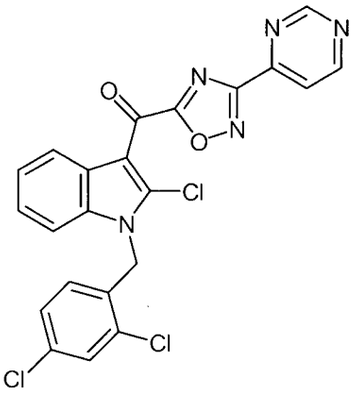
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



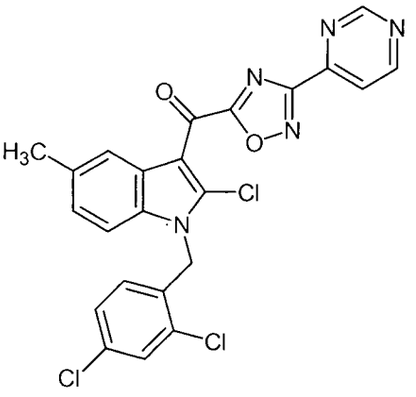
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

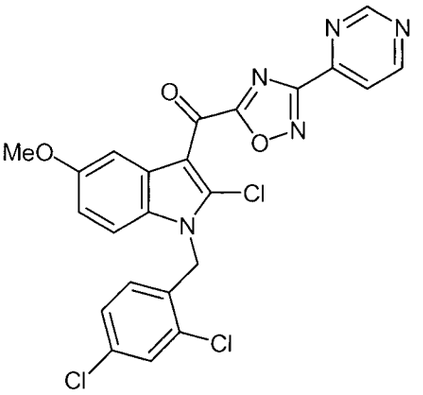


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

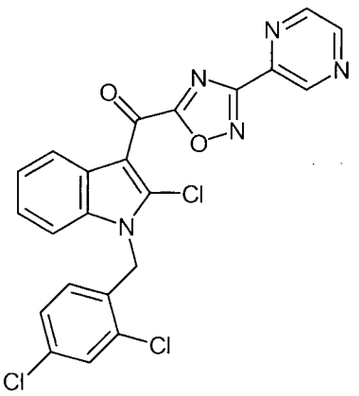


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-

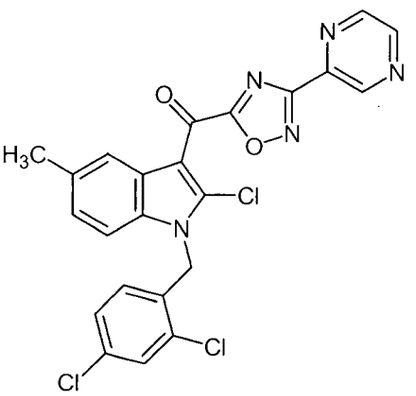
pirimidin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



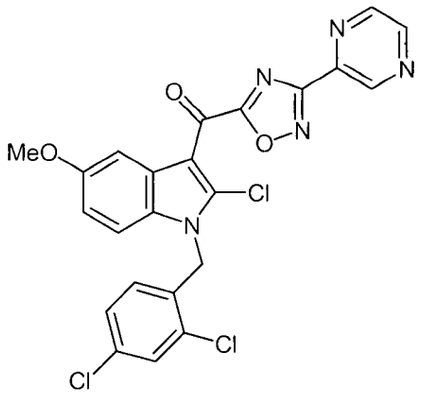
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



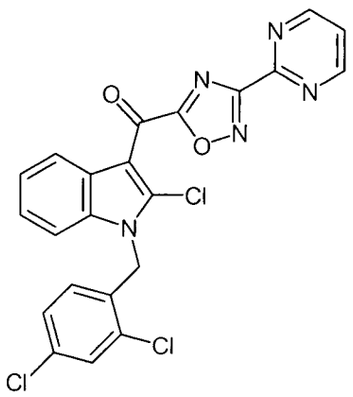
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



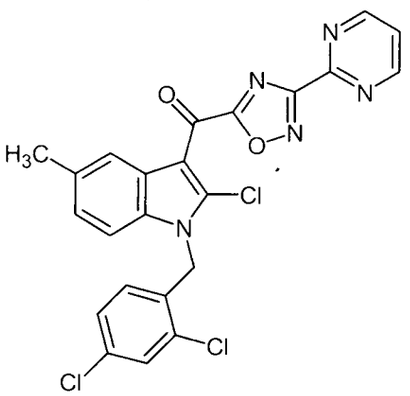
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirazin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



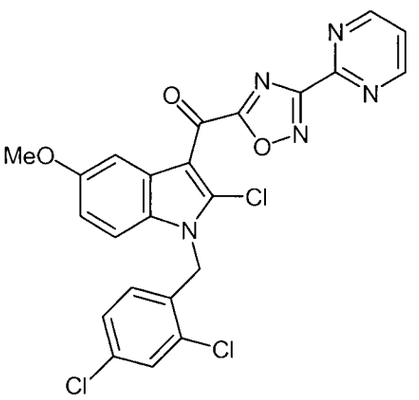
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



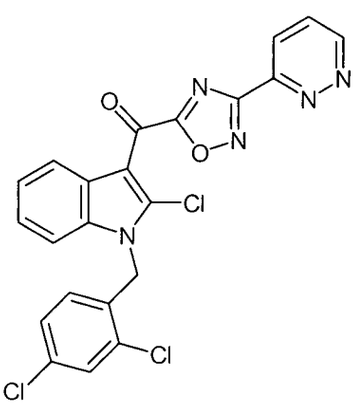
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



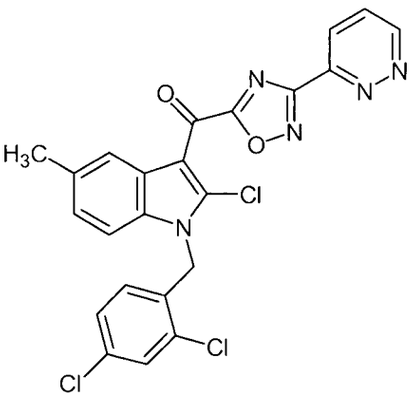
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-pirimidin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



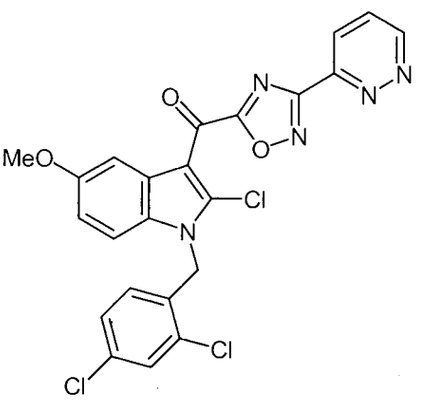
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



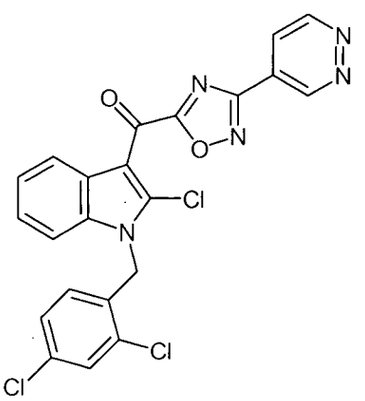
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

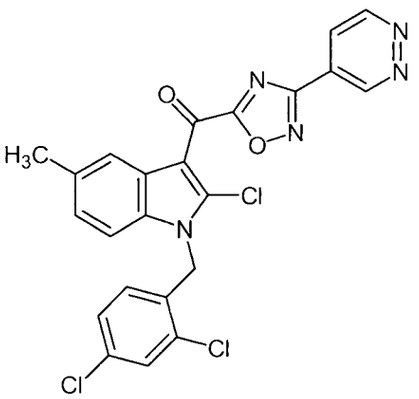


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona

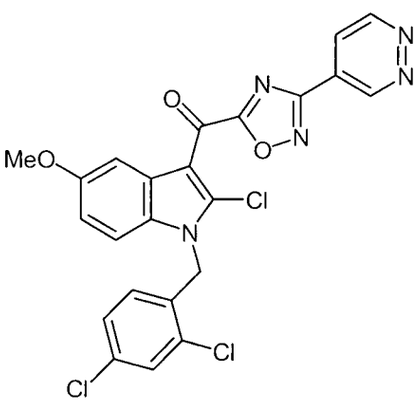


[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il](3-

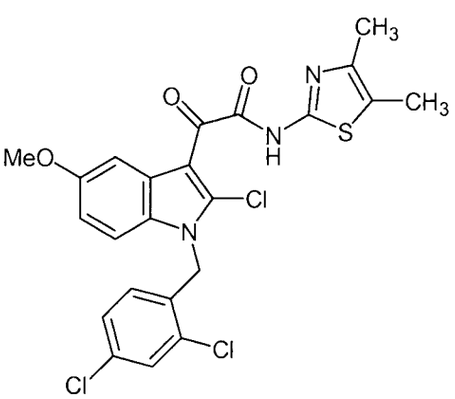
piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



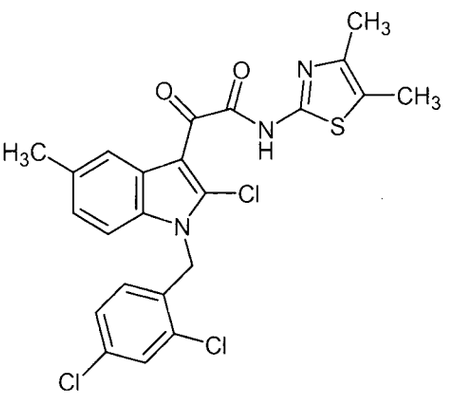
[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il](3-piridazin-4-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanona



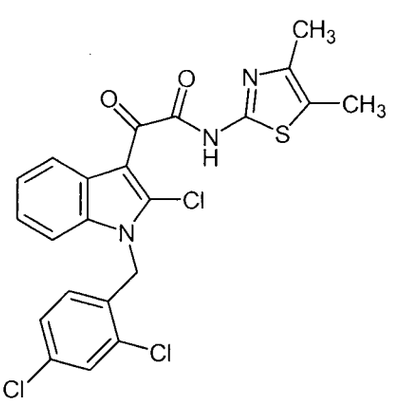
2-[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



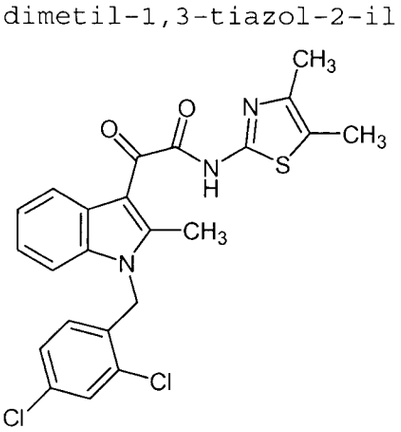
2-[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



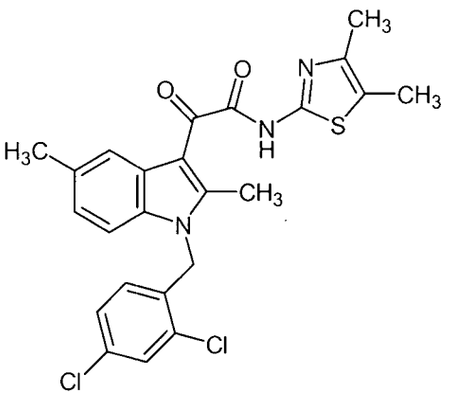
2-[2-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



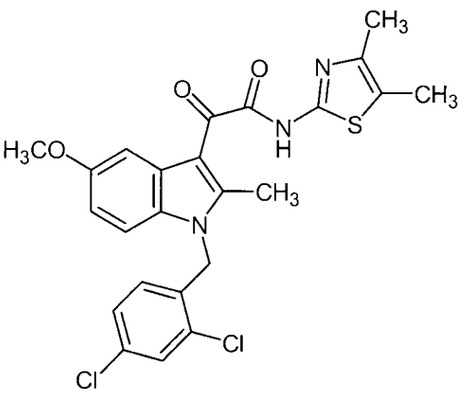
2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



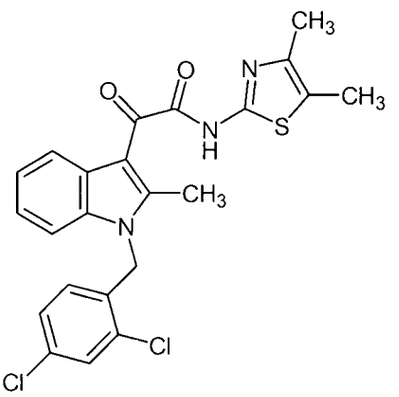
2-[1-(2,4-diclorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



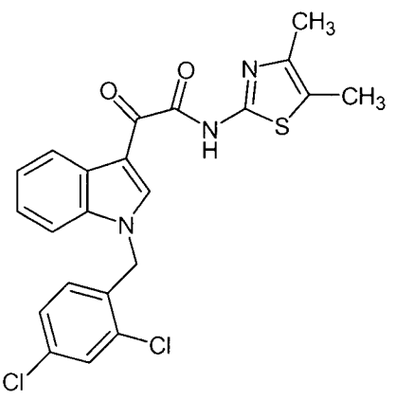
2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



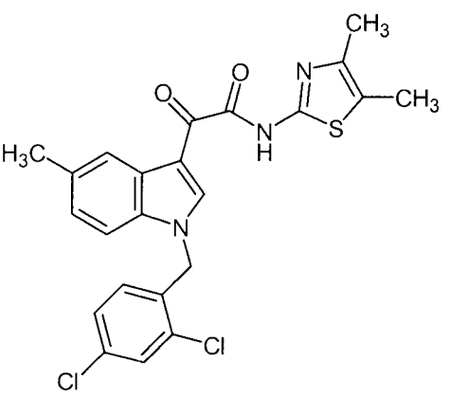
2-[1-(2,4-diclorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



2-[1-(2,4-diclorobencil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida

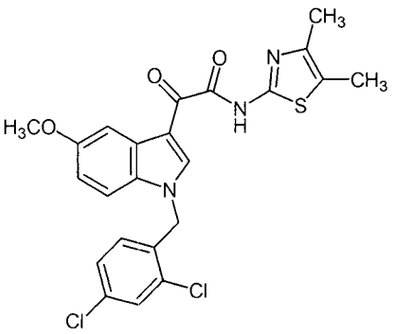


2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida

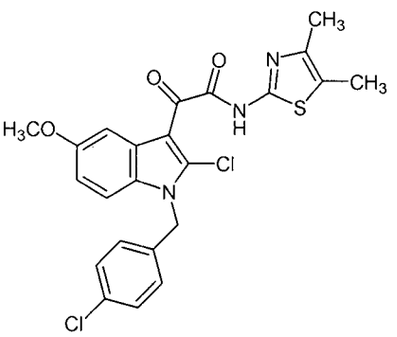


2-[1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-

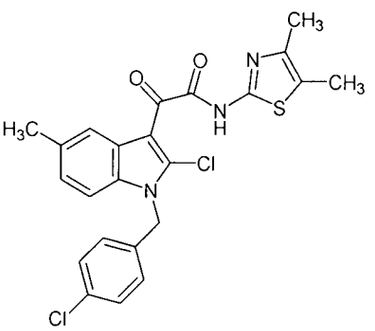
dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



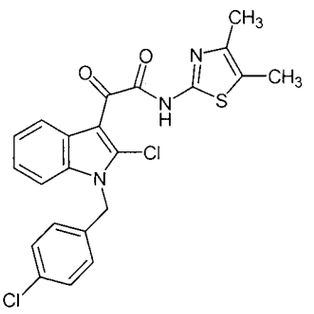
2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



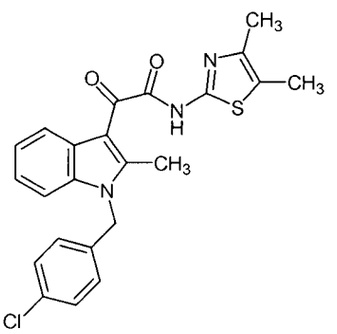
2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



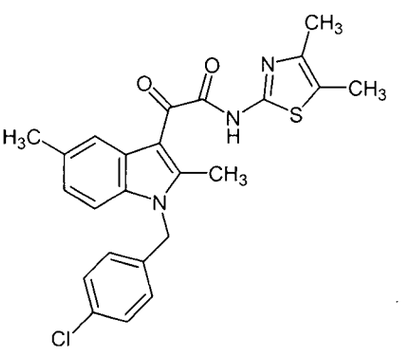
2-[2-cloro-1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



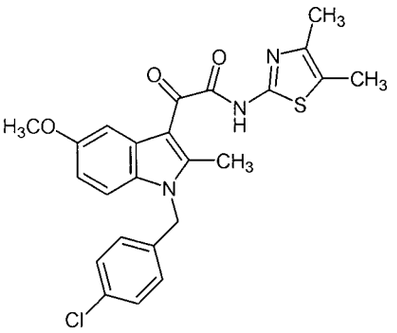
2-[1-(4-clorobencil)-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



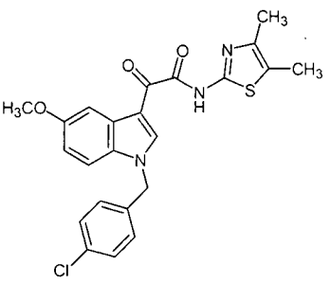
2-[1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



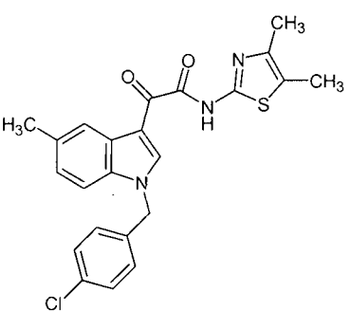
2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



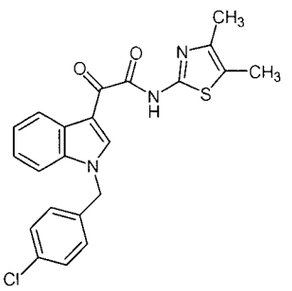
2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida



2-[1-(4-clorobencil)-5-metil-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida

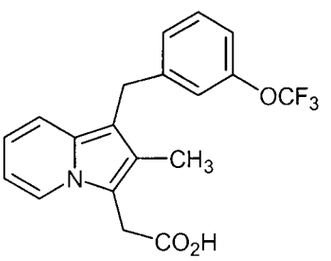


2-[1-(4-clorobencil)-1*H*-indol-3-il]-*N*-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida

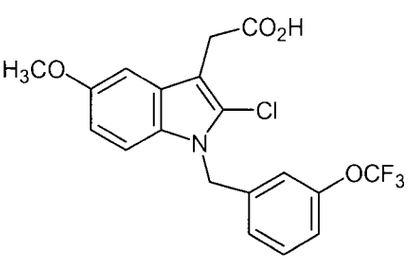


Inhibidores de CRTH2

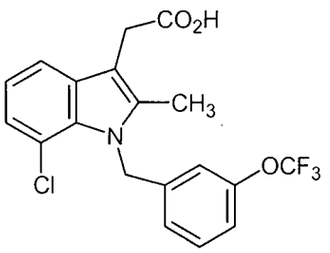
ácido [2-metil-1-(3-trifluorometoxilbencil)indolizin-3-il]acético



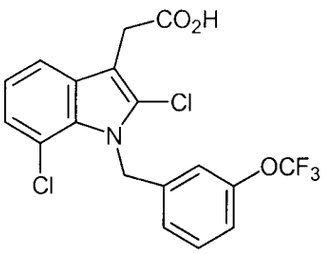
ácido [2-cloro-5-metoxi-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético



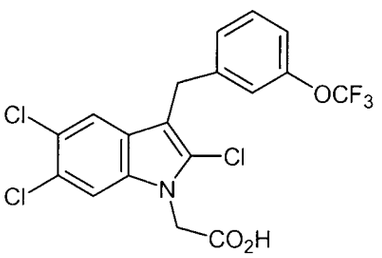
ácido [7-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético



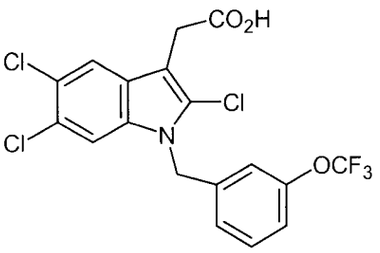
ácido [2,7-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético



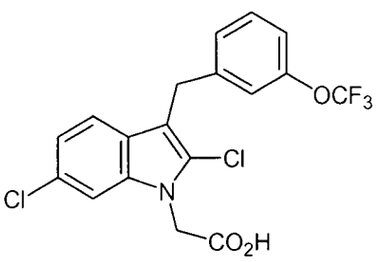
ácido [2,5,6-tricloro-3-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-1-il]acético



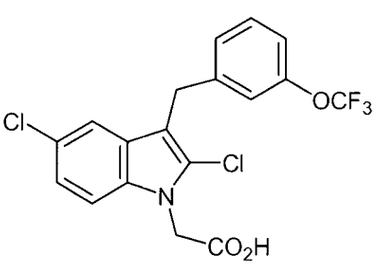
ácido [2,5,6-tricloro-1-(3-trifluorometoxilbencil)-1H-indol-3-il]acético



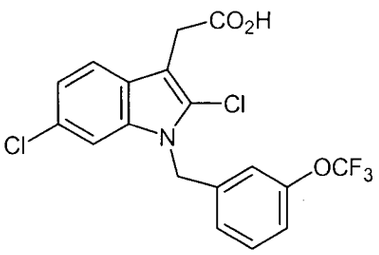
ácido [2,6-dicloro-3-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-1-il]acético



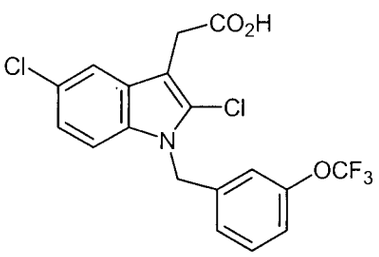
ácido [2,5-dicloro-3-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-1-il]acético



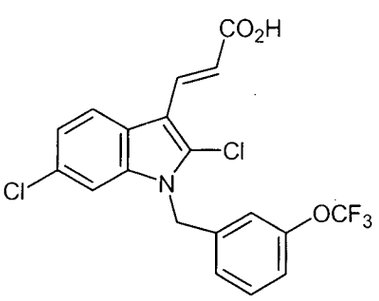
ácido [2,6-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acético



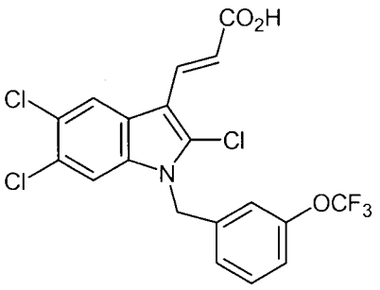
[2,5-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acético



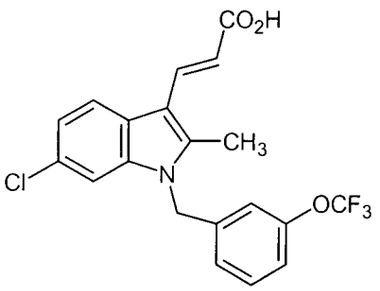
ácido (2E)-3-[2,6-dicloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico



ácido (2E)-3-[2,5,6-tricloro-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico



ácido (2E)-3-[6-cloro-2-metil-1-(3-trifluorometoxilbenci)-1H-indol-3-il]acrílico



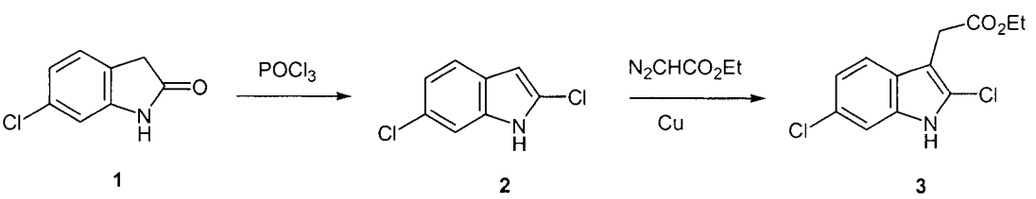
Métodos de síntesis

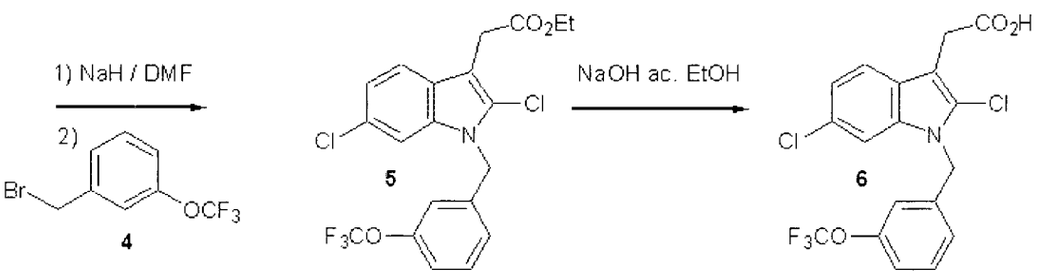
Los métodos de síntesis generales para la preparación de los compuestos descritos en la presente incluyen:

Sección 1.

Métodos de síntesis generales para la preparación de los compuestos descritos con anterioridad:

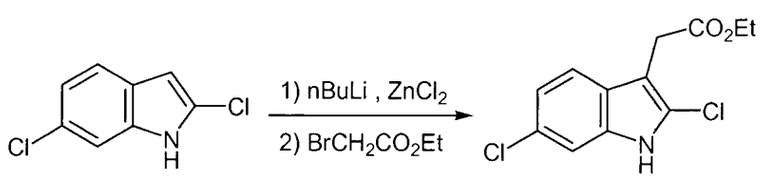
Esquema 1.





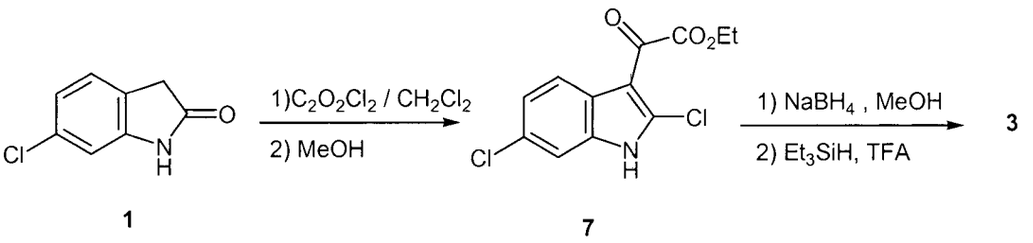
Jackson, R. W.; Manske, R. H. *Can. J. Research* **1935**, *13*, 170-174. Wenkert, E.; Alonso, M. E.; Gottlieb, H. E.; Sanchez, E. L.; Pellicciari, R.; Cogolli, P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3945-3949.

Esquema 2



Dillard, R. D.; Bach, N. J.; Draheim, S. E.; Berry, D. R.; Carlson, D. G.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Hartley, L. W.; Johnson, L. M.; Jones, N. D.; McKinney, E. R.; Mihelich, E. D.; Olkowski, J. L.; Schevitz, R. W.; Smith, A. C.; Snyder, D. W.; Sommers, C. D.; Wery, J. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5119-5136.

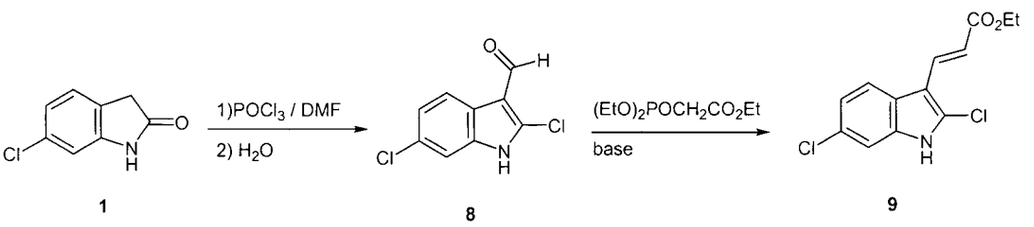
Esquema 3.



1 7

Collot, V.; Schmitt, M.; Marwah, P.; Bourguignon, J. J. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2823-2847.

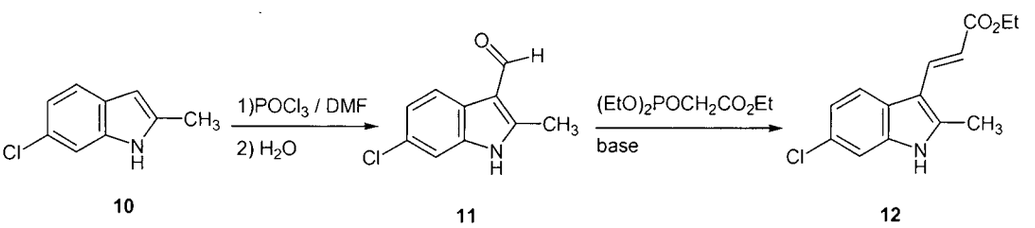
Esquema 4.



1 8 9

Padras, M. S. C.; Jha, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1828-1834

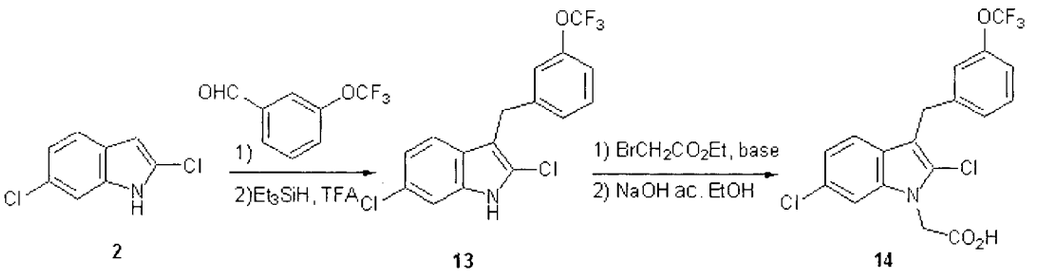
Esquema 5.



10 11 12

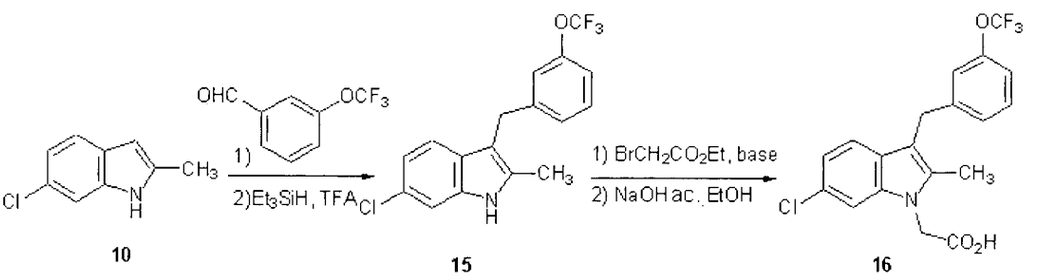
Mahboobi, S.; Eibler, E.; Koller, M.; Kumar, S.; Popp, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4697-4704.

Esquema 6.



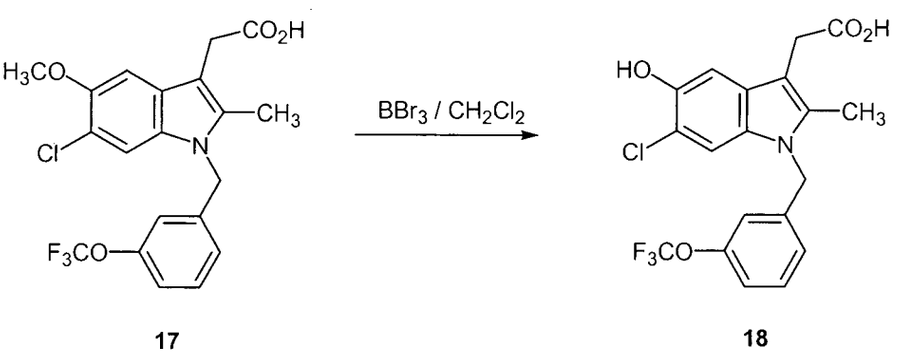
Appleton, J. E.; Dack, K. N.; Green, A. D.; Steele, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1529-1532.

Esquema 7.



Appleton, J. E.; Dack, K. N.; Green, A. D.; Steele, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1529-1532.

Esquema 8.



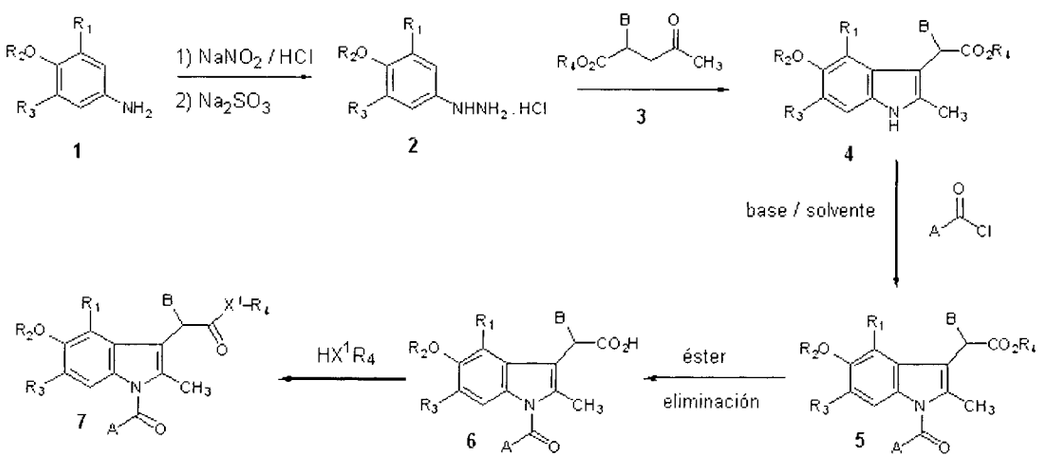
Demuynck, M.; DeClercq, P.; Vanderwalle, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*. 4863-4866. Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.;

Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773-5780.

Sección 2

Preparación de ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético

La preparación de este compuesto se puede llevar a cabo de la siguiente manera.



Etapa 1. Preparación de (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (2, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F).

La 3-fluoro-4-metoxianilina (**1**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F) (95 g, 0,67 mol) se añadió a ácido clorhídrico concentrado (250 mL), la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de nitrito de sodio (53,7 g, 0,78 mol) en agua (200 mL) gota a gota a 0-5 °C. Una vez completa la adición, la solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se añadió gota a gota a 0-5 °C a una solución agitada de cloruro

de estaño (II) dihidratado (638,9 g, 2,83 mol) en ácido clorhídrico concentrado (500 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se guardó a 4 °C durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (400 mL) y éter (1000 mL) y se secó al vacío. La sal sólida de clorhidrato se alcalinizó por adición a solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (800 mL), la base libre se extrajo en éter (2 X 400 mL) y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para dar (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (**2**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F) (51,9 g, 50%) en forma de un sólido amarillo, punto de fusión 46-50 °C; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$/250 MHz): 1,5 (s, 1H, N*H*-NH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 5,0 (s, 2H, NH-NH_2), 6,44 (m, 1H, fenilo 6-*H*), 6,60 (dd, 1H, fenilo 5-*H*), 6,79 (t, 1H, fenilo 2-*H*).

Etapa 2A. Preparación de ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético (**4**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = B = H) y ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético (**4**, R_1 = F, R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 = B = H).

Se combinaron ácido levulínico (**3**, B = R_4 = H) (38 mL, 354 mmol) y clorhidrato de 3-fluoro-6-metoxi-fenilhidrazina (**2**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F) (67,5 g, 350 mmol) y se añadieron 150 mL de ácido acético glacial y la suspensión se agitó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió a agua helada (500 mL). La solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano (3 X 500 mL) y la capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener un semisólido espeso. Se agregó agua (450-500 mL) y la suspensión se agitó vigorosamente durante la noche mientras se rompía manualmente en pedazos sólidos grandes con una espátula. El sólido fino de color tostado se aisló por

filtración y se secó para obtener una mezcla de indoles 56,3 gramos, 67% de rendimiento, ~93% puro por HPLC (relación 7/1 de ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético (**4**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = B = H) y ácido (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético (**4**, R_1 = F, R_2 = CH_3, R_3 = H, R_4 =B = H) por RMN). Isómero principal ^{1}H-RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 2,27 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92-6,97 (m, 2H, ArH).

Etapa 2B. Preparación de (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acetato de 2-trimetilsililetilo (**4**, R_1 = B = H, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$).

Los indoles de la Etapa 2A (56,3 g, 238 mmol) se combinaron con 2-trimetilsililetanol (41 mL, 1,25 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (4 g) en diclorometano (600 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil)]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (50,2 g, 1,1 eq.) en porciones y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (600 mL) y se lavó con agua (2 X 200 mL), se secó y se concentró para dar un jarabe anaranjado espeso que, luego de triturar con hexanos, indujo la formación de sólidos, el sólido se recristalizó en hexano-acetato de etilo para obtener agujas tostadas de (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acetato de 2-trimetilsililetilo (**4**, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$), 52 g, 65% de rendimiento, >98% puro; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 0,16 (s, 9H), 0,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H, ArH). El otro regioisómero, (4-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acetato de 2-trimetilsililetilo (**4**, R_1 = F, R_3 = B = H, R_2 = CH_3, R_4 =

$CH_2CH_2Si(CH_3)_3$), se puede aislar por concentración del filtrado y la purificación por cromatografía en gel de sílice.

Etapa 3. Preparación de {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acetato de 2-trimetilsililetilo (**5**, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, A = 5-clorotiofeno).

En un recipiente seco, se disolvió (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acetato de 2-trimetilsililetilo (**4**, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$), (1,0 g, 2,96 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 mL) y hexametilfosforamida (HMPA) (1 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (6,52 mL) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo (562 mg, 3,1 mmol) en 3 mL de THF y la reacción se agitó durante 0,5 horas a -78 °C y 0,5 horas a 0 °C y luego se trató con cloruro de amonio saturado (20 mL) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un aceite espeso que se purificó por cromatografía para obtener {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acetato de 2-trimetilsililetilo (**5**, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, A = 5-clorotiofeno). (600 mg, 1,24 mmol, 42%, >99% puro) en forma de un aceite amarillo pálido; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$/300 MHz) consistente con la estructura asignada.

Etapa 4. Preparación de ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético (**6**, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = H, A = 5-clorotiofeno).

Una solución del producto de la Etapa 3, el {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de 2-trimetilsililetilo 5, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, A = 5-clorotiofeno) (600 mg, 1,24 mmol) disuelto en 8 mL de THF se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M, 3,1 mL, 3,1 mmol) en THF. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta clivar el éster (aproximadamente 1 hora) y luego la solución se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar un sólido que se purificó por cromatografía eluyendo con hexanos y acetato de etilo para dar 280 mg, 59% de puro ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético (6, R_1 = H, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = H, A = 5-clorotiofeno), punto de fusión 169 °C

^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,35 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 5. Preparación de ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético (**6**, R_1 = H = B, R_2 = H, R_3 = F, A = 5-clorotiofeno).

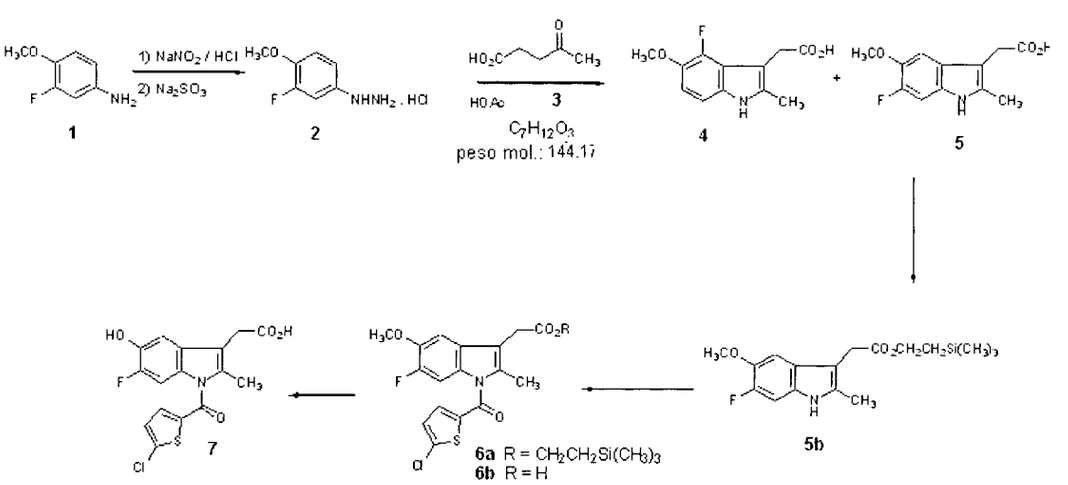
El producto de la Etapa 3, {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de 2-trimetilsililetilo 5, R_1 = H = B, R_2 = CH_3, R_3 = F, R_4 = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$, A = 5-clorotiofeno) (400 mg, 0,83 mmol) se disolvió en 10 mL de diclorometano seco y se enfrió hasta -78 °C. La solución se trató luego con tribromuro de boro (1 M, 4,9 mL, 4,9 mmol) en diclorometano y la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 2 horas más. La solución se vertió luego

en agua y las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar un sólido que se purificó por cromatografía eluyendo con metanol y diclorometano para dar 150 mg, 49%, de ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético puro (6, R_1 = H = B, R_2 = H, R_3 = F, A = 5-clorotiofeno), punto de fusión 174 °C, ^{1}H RMN ($CDCl_3$/300 MHz) 7,34 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 11,1 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz), 3,66 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

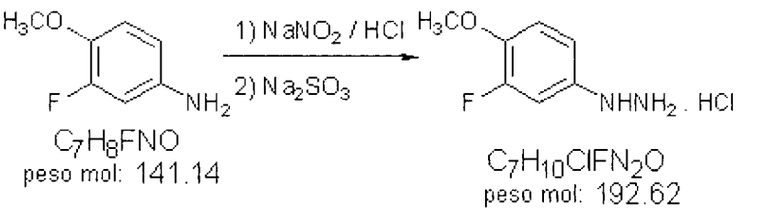
Sección 3

Esquema de síntesis general 1

Ciertos compuestos de utilidad se pueden preparar por medio del método general destacado más abajo.



Etapa 1. Preparación de fenilhidrazinas, ejemplo representativo: (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (**2**).



C_7H_8FNO
peso mol: 141.14

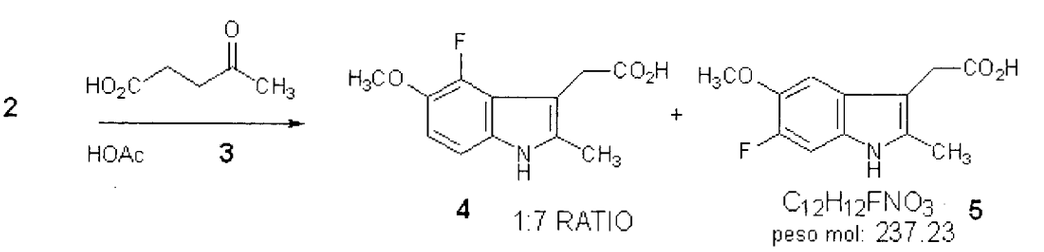
1

$C_7H_{10}ClFN_2O$
peso mol: 192.62

2

La preparación de los derivados de fenilhidrazina (**2**) comienza con el tratamiento de anilinas (**1**) asequibles en comercios con ácido nitroso, generadas a partir de nitrito de sodio y ácido clorhídrico concentrado para producir la correspondiente sal de diazonio. En el mismo recipiente de reacción, la sal de diazonio se trata con sulfito de sodio y ácido clorhídrico para producir el clorhidrato de hidrazina deseado (**2**) con un rendimiento del 90%. De modo alternativo, la sal de diazonio se puede reducir con cloruro estañoso en ácido clorhídrico.

Etapa 2. Preparación de indoles por síntesis de indoles de Fisher, ejemplo representativo: ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)acético (**5**).

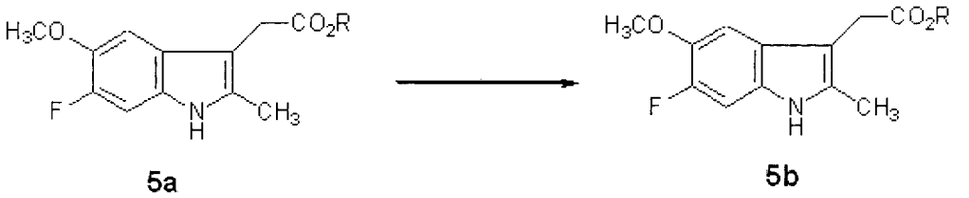


4 1:7 RATIO

$C_{12}H_{12}FNO_3$ **5**
peso mol: 237.23

La condensación de clorhidrato de hidrazina (**2**) con ácido levulínico (**3**) en ácido acético da como resultado la formación de dos derivados regioisoméricos de indol **4** y **5** en una relación de 1:7. El regioisómero principal **5** se puede

aislar en forma pura por cristalización de la mezcla de reacción. De modo alternativo, la mezcla de indol se puede esterificar con un alcohol como 2-trimetilsililetanol para obtener los correspondientes ésteres que luego se pueden separar por numerosos medios, por ejemplo, por cromatografía.



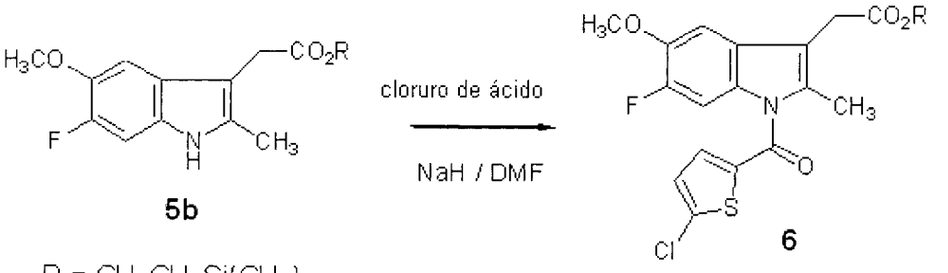
5a

R = H
$C_{12}H_{12}FNO_3$
peso mol: 237.23

5b

R = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$
$C_{17}H_{24}FNO_3Si$
peso mol: 337.46

Etapa 3. Acilación de indol **5b**: preparación de {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acetato de 2-trimetilsililetilo (**6b**).



5b

R = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$
$C_{17}H_{24}FNO_3Si$
peso mol: 337.46

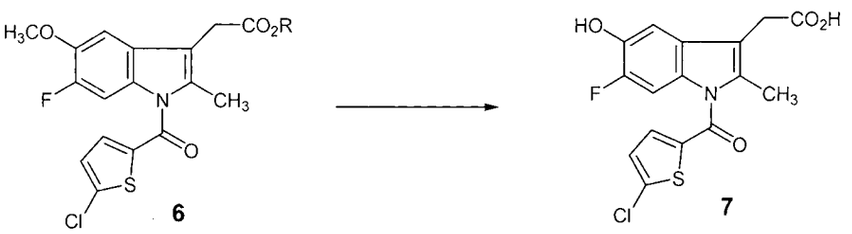
6

a) R = H
b) R = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$

El tratamiento del éster de indol **5b** con hidruro de sodio en dimetilformamida (DMF) seguido del tratamiento con un cloruro de ácido como cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo dio como resultado el derivado de indol acilado **6b**

con un rendimiento del 82%. El éster se puede eliminar luego por tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético para producir el correspondiente ácido, en esta instancia **6a**.

Etapa 4. Preparación de derivados de 5-hidroxiindol: preparación de ácido {1-[(5-clorotien-2-il)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il}acético (**7**).



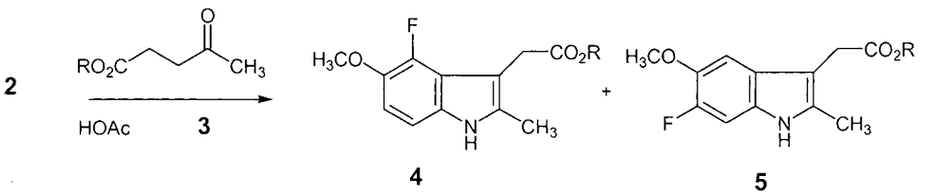
6 **7**

a) R = H
b) R = $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$

Los ésteres como **6b** después del tratamiento con un exceso de tribromuro de boro en diclorometano se pueden convertir en los correspondientes fenoles ácidos, como **7** con buen rendimiento. En estas condiciones de reacción, tanto el éster como los restos de 5-metoxi se desalquilan en el ácido y el fenol, respectivamente. Si se desea, los ácidos carboxílicos se pueden convertir en sus derivados salinos por tratamiento con una base tales como hidróxido de sodio.

Esquema de síntesis general 2

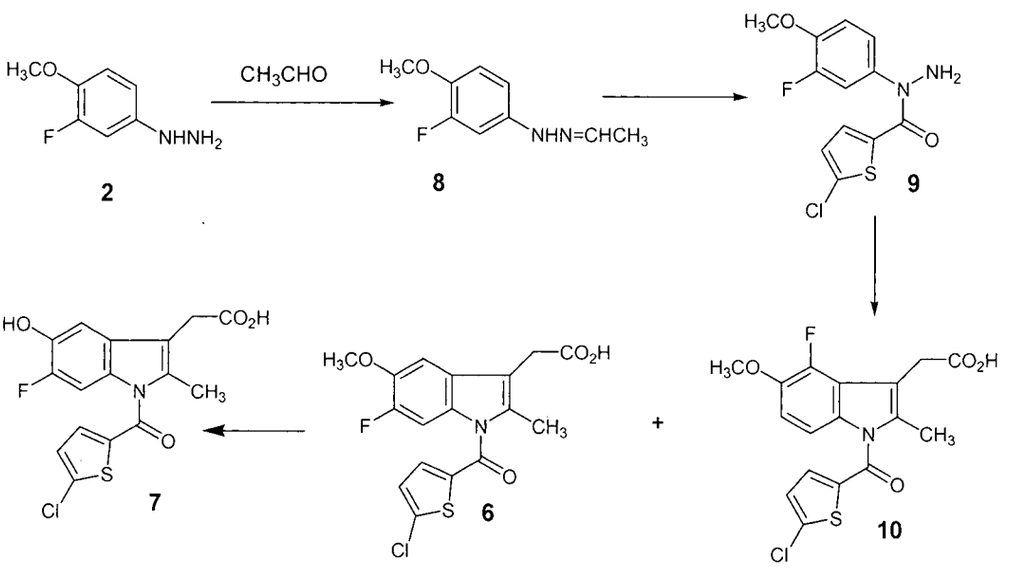
Ciertos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general 2 de la siguiente manera.



En la primera etapa, la hidrazina (**2**) se condensa con éster de ácido levulínico en ácido acético para obtener una mezcla de ésteres regioisoméricos de indol **4** y **5** (por ejemplo, si se usa levulinato de etilo (**3**, R = Et, los productos (**4** y **5**) serán los ésteres de etilo, R = Et). Los ésteres se pueden separar y luego se acilan por medio del procedimiento destacado en el Esquema 1 para obtener los correspondientes derivados de acilo como **6**, R = Et en el presente ejemplo. La hidrólisis del éster dio como resultado el correspondiente ácido, **6a**. Si se desea, los grupos éster y 5-metoxi se pueden eliminar en una única operación con tribromuro de boro en diclorometano para dar fenoles como **7**.

Esquema de síntesis general 3

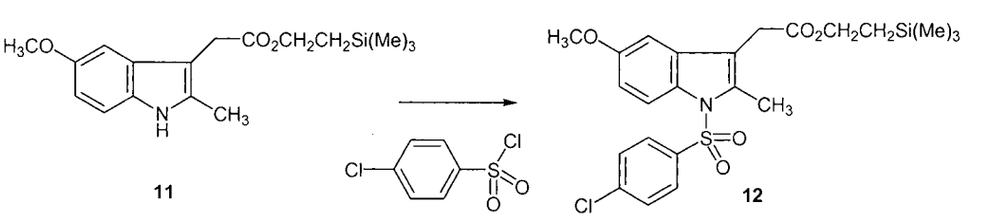
Ciertos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis general

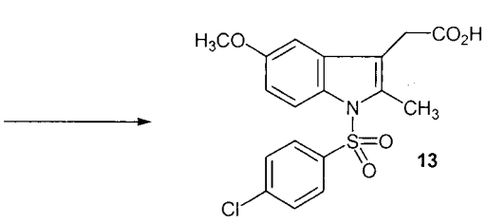


La ruta comienza con la condensación de los derivados de fenilhidrazina como **2** con acetaldehído para obtener la correspondiente hidrazona **8**. La acilación de **8** con un cloruro de ácido, en el presente ejemplo cloruro de 5-clorotiofeno-2-carbonilo, seguido del tratamiento con ácido clorhídrico gaseoso en un alcohol como metanol provee la hidrazina acilada **9** deseada después de la neutralización con el ácido en exceso. La condensación de **9** con ácido levulínico provee una mezcla de regioisómeros que luego se pueden separar para obtener indoles acilados, en el presente ejemplo, **6 y 10**. Si se desea, el grupo 5-metoxi se puede convertir luego en el correspondiente sustituyente 5-hidroxi por tratamiento con tribromuro de boro en diclorometano, por ejemplo, para preparar 7.

Esquema de síntesis general 4

Ciertos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general 4 de la siguiente manera.



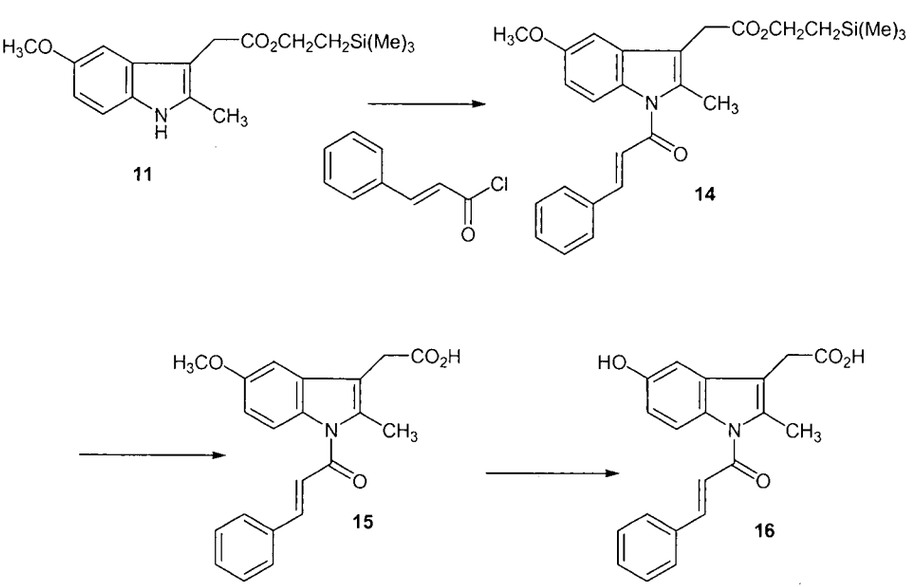


El tratamiento del éster de indol **11**, preparado a partir

del correspondiente ácido de indol por acoplamiento con 2-trimetilsililetanol en presencia de un agente deshidratante como diciclohexilcarbodiimida, con una base fuerte como bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano genera el anión indol que se puede condensar con un cloruro de sulfonilo para obtener los derivados de *N*-sulfonilo como **12**. En el presente ejemplo cloruro de 4-clorobencensulfonilo, se usó el cloruro de sulfonilo. En la segunda etapa, el *N*-sulfonilindol **12** se convierte en el correspondiente ácido de indol **13** después del tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Si se desea, el sustituyente 5-metoxi se puede convertir en el correspondiente grupo 5-hidroxi después del tratamiento de **13** con tribromuro de boro en diclorometano.

Esquema de síntesis general 5

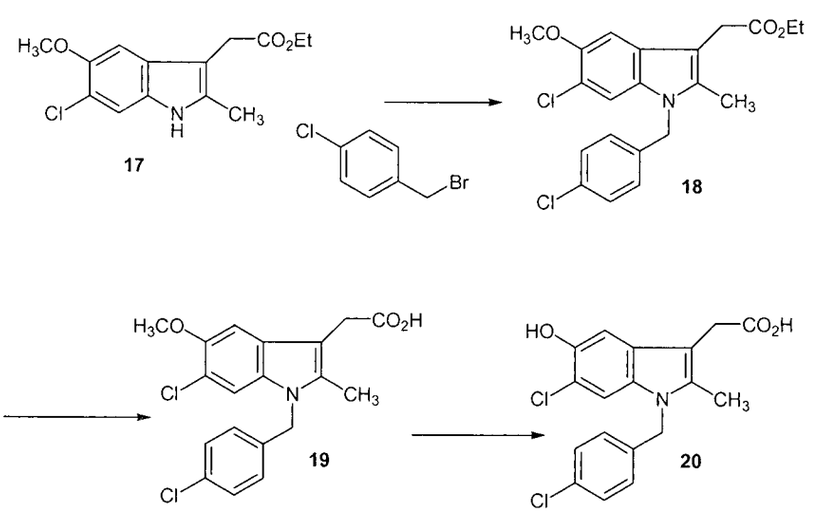
Ciertos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general 5 de la siguiente manera



El tratamiento del éster de indol **11**, preparado a partir del correspondiente ácido de indol por acoplamiento con 2-trimetilsililetanol en presencia de un agente deshidratante como diciclohexilcarbodiimida, con una base fuerte como bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano general el anión indol que se puede condensar con un cloruro de cinamoílo para obtener el derivado N-acilo **14**. En la segunda etapa, el *N*-acilindol **14** se convierte en el correspondiente ácido de indol **15** después del tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Si se desea, el sustituyente 5-metoxi se puede convertir en el correspondiente grupo 5-hidroxi, **16**, después del tratamiento de **15** con tribromuro de boro en diclorometano.

Esquema de síntesis general 6

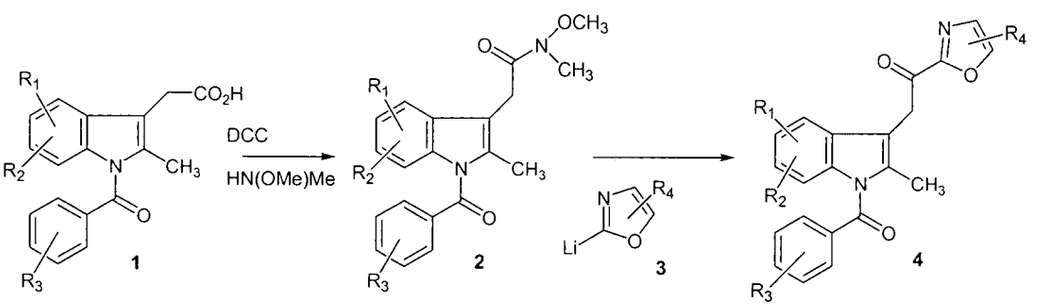
Ciertos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el esquema de síntesis general 6 de la siguiente manera



El tratamiento del éster de indol **17** con una base fuerte

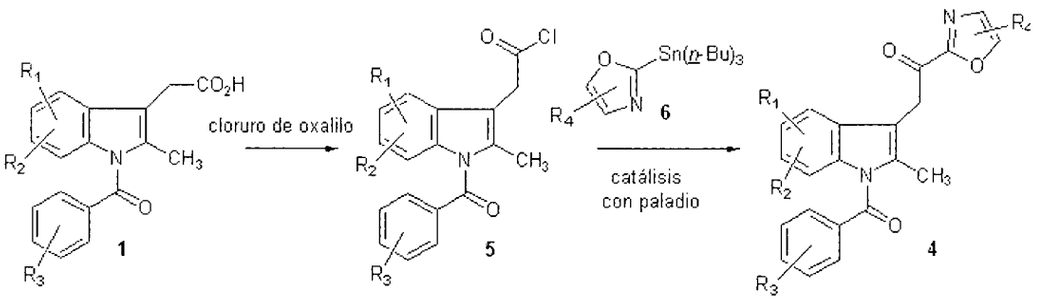
tales como bis(trimetilsilil)amida de potasio en tetrahidrofurano general el anión indol que se puede alquilar con bromuro de 4-clorobencilo para obtener el derivado de *N*-bencilo **18**. En la segunda etapa, el *N*-bencilindol **18** se convierte en el correspondiente ácido de indol **19** después del tratamiento con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano acuoso. Si se desea, el sustituyente 5-metoxi se puede convertir en el correspondiente grupo 5-hidroxi, **20**, después del tratamiento de **19** con tribromuro de boro en diclorometano.

Esquema de síntesis general 7



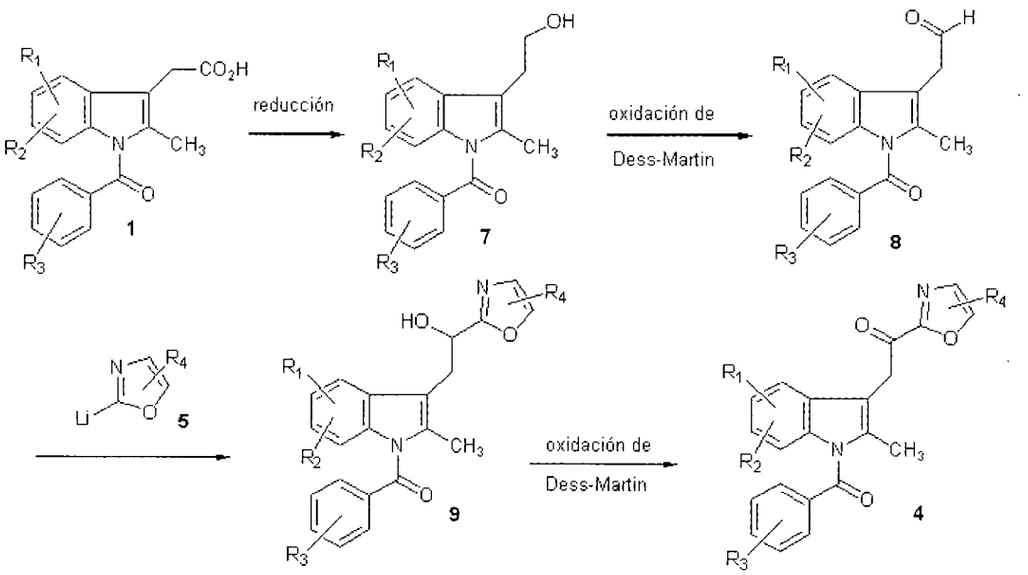
Ilustrado en el esquema general de síntesis 7 está el método general para la preparación de compuestos inhibidores de FAAH de la fórmula general (**4**). La síntesis comienza con la condensación de un derivado de ácido indolcarboxílico **1** con *N,O*-dimetilhidroxilamina (generada a partir de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina con trietilamina) en presencia de un agente deshidratante como diciclohexilcarbodiimida (DCC) para dar el llamado derivado de amida de Weinreb **2**. El tratamiento de amida **2** con el derivado de litio **3**, generado por tratamiento del correspondiente oxazol con *n*-butil-litio, provee los derivados de cetooxazol de la fórmula **4**.

Esquema de síntesis general 8



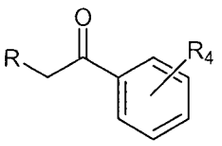
Un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de la fórmula general **4** se ilustra en el Esquema de síntesis general 8. El derivado de ácido indolcarboxílico **1** se convierte en el correspondiente cloruro de ácido **5** por tratamiento con cloruro de oxalilo o con cloruro de tionilo ($SOCl_2$). El cloruro de ácido luego se trata con un organoestanano como **6** en presencia de catalizadores de paladio para realizar el acoplamiento de Stille. De ser necesario, esta reacción tardía se puede realizar bajo una atmósfera de monóxido de carbono para suprimir la descarbonilación del cloruro de ácido durante el acoplamiento de Stille. En una variación del esquema anterior, el derivado de organolitio **3** se puede convertir en el correspondiente derivado de organozinc ($ZnCl_2$) y luego se acopla con el cloruro de ácido **5** para producir los compuestos de la fórmula **4**.

Esquema de síntesis general 9

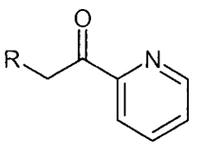


En ciertas instancias, puede ser ventajoso usar la ruta destacada en el Esquema de síntesis general 9. Este método comienza con la reducción del resto de ácido carboxílico de **1** para obtener el correspondiente alcohol **7** y la posterior conversión en el correspondiente aldehído **8** en condicciones apropiadas de oxidación como con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin. El aldehído **8** se puede tratar luego con el reactivo de organolitio **5** para preparar el alcohol **9**, que, a su vez, se convierte en las cetonas **4** deseadas por oxidación con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin.

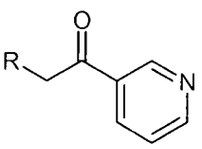
Usando los mismos métodos generales destacados en los Esquemas de síntesis generales 7, 8 y 9, es posible preparar un amplio rango de derivados de cetona cambiando la naturaleza del derivado de organolitio, organozinc u organoestaño. Los siguientes ejemplos generalizados muestran cómo cada una de las cetonas deseadas se pueden preparar a partir de los materiales de partida apropiados.



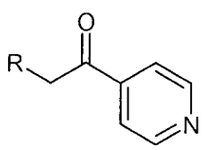
Preparado a partir del derivado de fenil-litio apropiado y la amida de Weinreb como **2**.



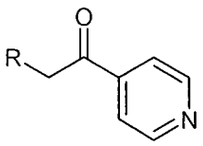
Preparado a partir de 2-bromopiridina por tratamiento con *n*-butil-litio y condensación con una amida de Weinreb como **2**. De modo alternativo, la 2-bromopiridina se puede convertir en 2-(tri-*n*-butilstannanil)piridina y luego condensar con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio.



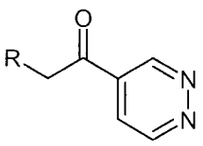
Preparado a partir de 3-bromopiridina por tratamiento con *n*-butil-litio y condensación con una amida de Weinreb como **2**. De modo alternativo, la 3-bromopiridina se puede convertir en 3-(tri-*n*-butilstannanil)piridina y luego condensar con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio.



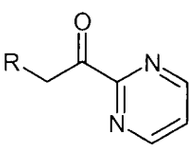
Preparado a partir de 4-bromopiridina por tratamiento con *n*-butil-litio y condensación con una amida de Weinreb como **2**. De modo alternativo, la 4-bromopiridina se puede convertir en 4-(tri-*n*-butilstananil)piridina y luego condensar con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio.



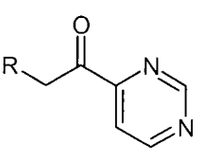
Preparado a partir de piridazina por tratamiento con exceso de tetrametilpiperidida de sodio y condensación con una amida de Weinreb como **2**. De modo alternativo, el tratamiento de 3(2*H*)-piridazinona con anhídrido trifluorometansulfónico seguido de acoplamiento con hexabutildiestaño promovido por catálisis con paladio dio como resultado 3-(tri-*n*-butilstannil)piridazina que se puede condensar luego con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio.



La 4-(tri-*n*-Butilstanil)piridazina se puede condensar con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio para obtener estas cetonas deseadas.

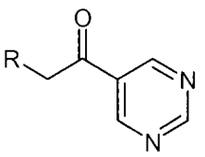


La reacción tri-*n*-butilstanil-litio con 2-cloropirimidina dio como resultado 2-(tributilstanil)pirimidina que se puede condensar en un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio para obtener estas cetonas deseadas.

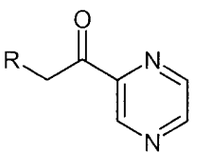


La 4(3*H*)-pirimidona después del tratamiento con anhídrido trifluorometansulfónico en piridina provee el correspondiente triflato que después de la reacción con hexabutildiestaño en presencia de cloruro de *bis*-

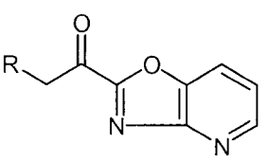
(trifenilfosfina)paladio (II) produce 4-(tributilstanil)pirimidina. El tratamiento de 4-(tributilstanil)pirimidina con un cloruro de ácido como **5** bajo catálisis con paladio dio como resultado estas cetonas deseadas.



El tratamiento de 5-bromopirimidina con hexabutildiestaño en presencia de un catalizador de paladio dio como resultado 5-(tributilstanil)pirimidina que se puede tratar con un cloruro de ácido como **5** para obtener estas cetonas deseadas.

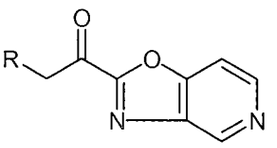


La 2-(tributilstanil)pirazina preparada por tratamiento de cloropirazina con *n*-butil-litio seguido de condensación con cloruro de tri-*n*-butilestaño se trata con un cloruro de ácido como **5** para obtener las cetonas deseadas. De modo alternativo, el derivado de litio derivado del tratamiento de cloropirazina con *n*-butil-litio se puede condensar directamente con las amidas de Weinreb como **2** para preparar estas cetonas deseadas.

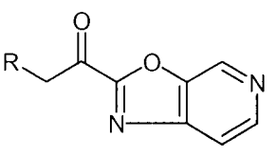


El tratamiento de aldehídos tales como **8** con [1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-litio seguido de oxidación del alcohol incipiente con el reactivo de peryodinano de

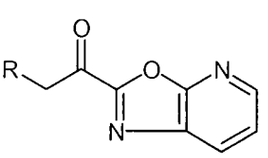
Dess-Martin se puede usar para preparar estas cetonas deseadas.



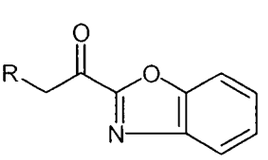
El tratamiento de aldehídos como **8** con [1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il-litio seguido de oxidación del alcohol incipiente con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin se puede usar para preparar estas cetonas deseadas.



El tratamiento de aldehídos como **8** con [1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il-litio seguido de oxidación del alcohol incipiente con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin se puede usar para preparar estas cetonas deseadas.



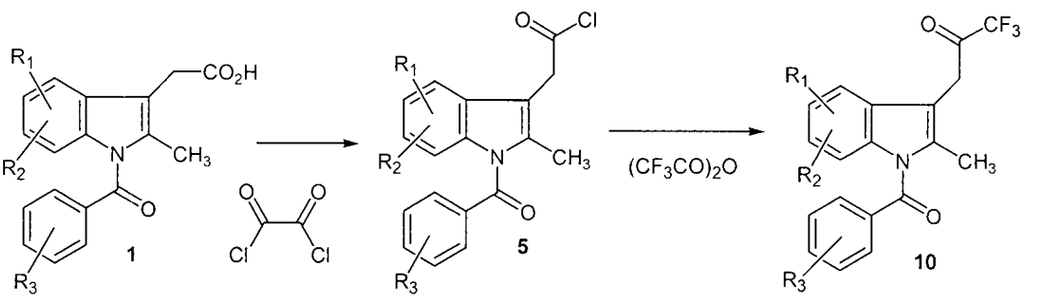
El tratamiento de aldehídos como **8** con [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il-litio seguido de oxidación del alcohol incipiente con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin se puede usar para preparar estas cetonas deseadas.



El tratamiento de aldehídos tales como **8** con 1,3-benzoxazol-2-il-litio seguido de oxidación del alcohol

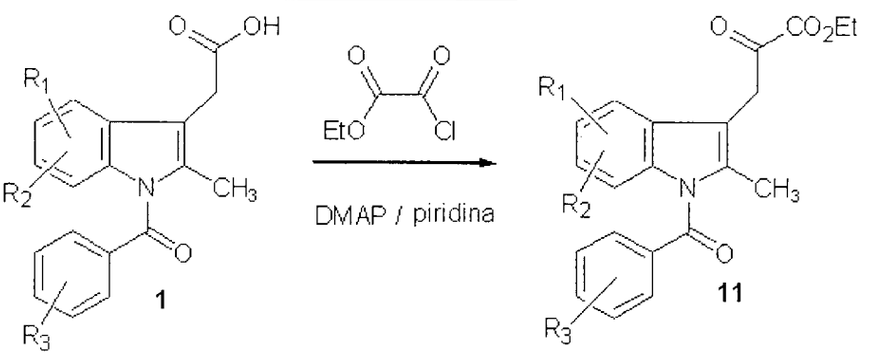
incipiente con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin se puede usar para preparar estas cetonas deseadas.

Esquema de síntesis general 10



Se ilustra en el Esquema de síntesis general 10 el método para la preparación de trifluorometilcetonas como **10**. Los ácidos carboxílicos **1** se convierten en el correspondiente cloruro de ácido **5** con cloruro de oxalilo y luego se convierten en las trifluorometilcetonas por tratamiento con anhídrido trifluoroacético en presencia piridina de acuerdo con el método descrito por Boivin, J.; El Kaim, L.; Zard, S. Z., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1285-1288.

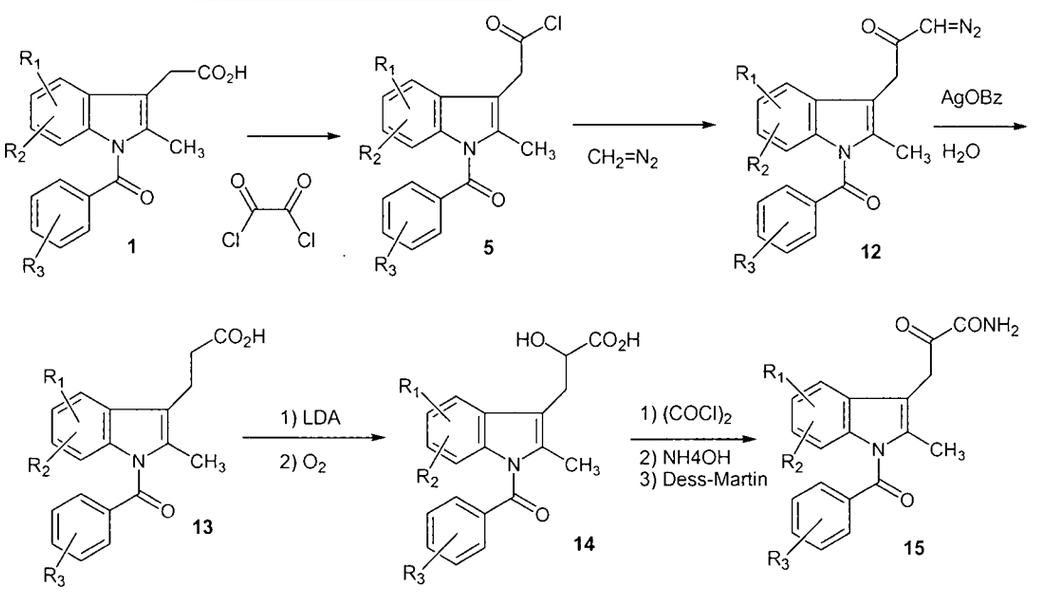
Esquema de síntesis general 11



Se ilustra en el Esquema de síntesis general 11 el método que se usó para preparar derivados de alfa-cetoéster de la fórmula general **11**. El procedimiento incluye la condensación de los ácidos carboxílicos **1** con clorooxoacetato

de etilo en presencia de piridina y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) para producir estos cetoésteres **11** deseados de acuerdo con el método de Li, Z.; Patilo, G. S.; Golubski, Z. E.; Hori, H.; Tehrani, K.; Foreman, J. E.; Evelet, D. D.; Bartus, R. T.; Powers, J. C., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3472-3480.

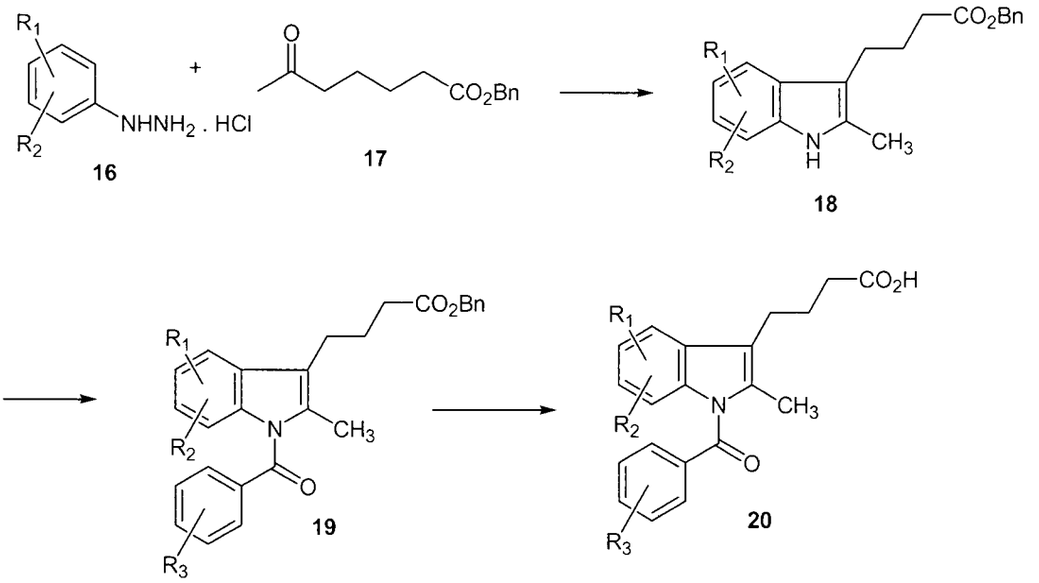
Esquema de síntesis general 12



Se ilustra en el Esquema de síntesis general 12 el método que se usó para preparar inhibidores de la fórmula general **13-15**. La secuencia comienza con la conversión de ácidos carboxílicos **1** en los correspondientes cloruros de ácido **5** con cloruro de oxalilo. El tratamiento de **5** con diazometano dio como resultado las correspondientes diazocetonas **12** con excelente rendimiento que luego se pueden convertir en la cadena de ácidos carboxílicos extendidos **13** después del tratamiento con benzoato de plata en tetrahidrofurano acuoso. La oxigenación del enolato de **13** generada con diisopropilamida de litio provee los alfa-hidroxiácidos **14**. Si se desea, las alfa-cetoamidas **15** se pueden generar a partir de **14** por medio de una secuencia que incluye la conversión en el cloruro de ácido, tratamiento con

amoníaco acuoso y, finalmente, oxidación del alcohol en las correspondientes cetonas con el reactivo de peryodinano de Dess-Martin.

Esquema de síntesis general 13



El Esquema de síntesis general 13 ilustra el método que se puede usar para la preparación de compuestos de la fórmula general **20**. El proceso comienza con la condensación de un derivado de arilhidrazina **16** con 6-oxoheptanoato de bencilo (**17**) en las condiciones estándar de la síntesis indoles de Fisher para obtener derivados de indol **18**. La acilación del nitrógeno de indol con un cloruro de ácido para dar los nuevos derivados de indol **19** se lleva a cabo normalmente por generación del anión indol con una base fuerte como hidruro de sodio. El éster bencílico de **19** se elimina luego por hidrogenólisis sobre paladio sobre carbón para obtener los derivados de ácido indolbutírico **20** deseados.

Sección 4

Síntesis de sistemas de anillos fusionados heterocíclicos

Se conocen diversos métodos para la síntesis de sistemas

de anillos heterocíclicos fusionados. Se hacen referencias de varios de ellos a continuación. Muchos otros son conocidos y de utilidad.

El [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con: WO2004058728.

El [1,3]tiazolo[4,5-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con: International Journal of Sulfur Chemistry, Parte B: Quarterly Reports on Sulfur Chemistry (1972), 7(2), 121-153.

El [1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1990), 27(3), 563-566.

El [1,3]tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con International Journal of Sulfur Chemistry, Parte B: Quarterly Reports on Sulfur Chemistry (1972), 7(2), 121-153.

El [1,3]tiazolo[4,5-*b*]pirazin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Science of Synthesis (2002), 11 835-912.

El [1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Indian Journal of Chemistry (1971), 9(7), 651-654

El [1,3]tiazolo[4,5-*d*]piridazin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Bulletin de la Societe Chimique de France (1971), (4), 1491-1496.

El [1,3]oxazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Tetrahedron Letters (1990), 31(8), 1155-1157.

El [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Australian Journal of Chemistry (1970), 23(6), 1229-1248.

El [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Heterocycles (1995), 41(3), 477-485.

El [1,3]oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con el documento EP 1203766.

El [1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con el documento WO 2004064778.

El [1,3]oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con el documento WO 2003048137.

El furo[2,3-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Synthesis (1981), (6), 464-465.

El furo[2,3-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1982), 19(5), 1207-1209.

El furo[3,2-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1971), 8(1), 57-60.

El furo[3,2-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1986), 23(3), 665-668.

El tieno[3,2-*d*]pirimidin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Tetrahedron (1971), 27(2), 487-499.

El tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1975), 12(5), 921-924.

El tieno[2,3-*c*]piridazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2004), 179(2), 321-344.

El tieno[2,3-*d*]piridazin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Bulletin de la Societe Chimique de France (1967), (7), 2495-2507.

El tieno[3,2-*c*]piridazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of the Chemical Society [Sección] C: Organic (1971), (7), 1285-1291.

El tieno[2,3-*b*]pirazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1976), 13(2), 273-275.

El tieno[3,2-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1984), 21(3), 785-789.

El tieno[3,2-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(1), 289-290.

El tieno[2,3-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Synthesis (2004), (12), 1935-1937.

El tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Organic Chemistry (1987), 52(19), 4280-4287.

El 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Tetrahedron Letters (1993), 34(12), 1897-1900.

El 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1994),

(10), 1411-1419.

El 7*H*-purin-8-ilo se puede preparar de acuerdo con Chemische Berichte (1967), 100(7), 2280-2291.

El 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of Heterocyclic Chemistry (1992), 29(2), 359-367.

El 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Heterocycles (1992), 34(12), 2379-2384.

El 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Synthesis (1996), (7), 877-882.

El 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Journal of the Chemical Society [Sección] C: Organic (1969), (11), 1505-1514.

El 1*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-2-ilo se puede preparar de acuerdo con Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques (1967), 265(22), 1271-1273.

El 5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Diss. Abstr. Int. B 1974, 35(3), 1199.

El 7*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Diss. Abstr. Int. B 1974, 35(3), 1199.

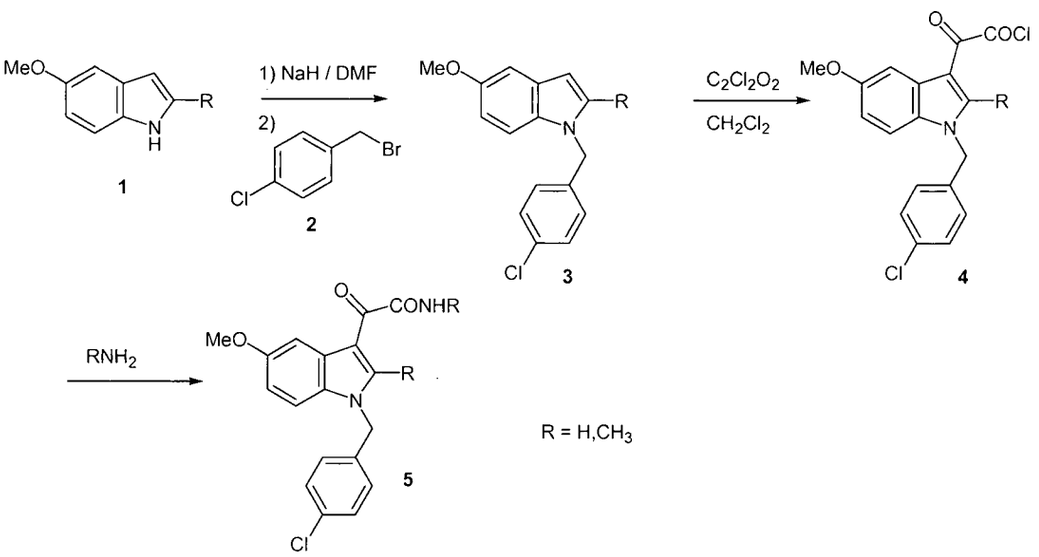
El 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con Tetrahedron Letters (2004), 45(43), 8087-8090.
El 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilo se puede preparar de

acuerdo con Synthesis (1974), (12), 837-859.

El 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ilo se puede preparar de acuerdo con el documento WO 2003048120.

Sección 5

Preparación de derivados de alfa-cetoamida

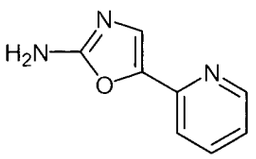
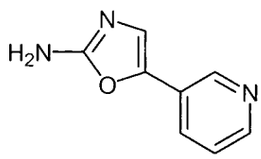
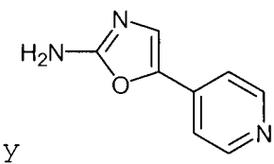


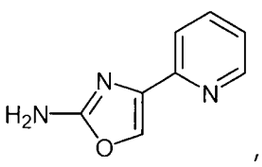
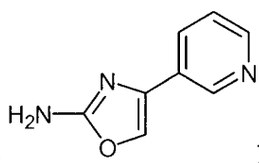
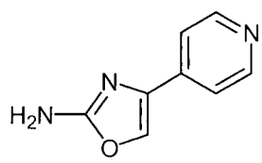
El tratamiento del derivado de indol 1 con hidruro de sodio en dimetilformamida seca (DMF) y reacción con bromuro de bencilo 2 provee el derivado alquilado 3. El tratamiento de 3 con cloruro de oxalilo en diclorometano dio como resultado cloruro de ácido 4 que se puede hacer reaccionar con aminas para dar derivados de amida con la estructura general 5. La mayoría de las aminas son asequibles en comercios o se pueden preparar por medio de métodos descritos en la literatura. Estas aminas incluyen las representadas por los números de registro de CA: 504-29-0 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A12374); 108-91-8 (Sigma-

Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 240648), 765-30-0 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 125504); 2516-34-9 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A13423); 1003-03-8 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo L01966); 96-50-4 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A12026); 7720-39-0; 4570-45-0 (GLSynthesis Inc., Worcester, MA); 462-08-8 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO); 504-24-5; 591-54-8 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 261823); 5049-61-6 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A13052); 109-12-6 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo B24594); 5469-70-5 (ver Turck, et al. Tetrahedron 1993, 49, 599-606); 20744-39-2 (SYNCHEM OHG, Kassel, Alemania, número de catálogo ct267); 591-55-9; 14678-05-8 (ver Iwai y Nakamura, Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1966, 14, 1277-1286); 1750-42-1 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 424218); 14678-02-5 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 304271); 1072-67-9 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 232270); 1820-80-0 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 160644); 31230-17-8 (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A11642); 4592-62-5 (ver Brown y Sainsbury, Science of Synthesis 2002, 11 507-572); 82357-92-4 (ver Goerdeler y Pohland, Angew. Chem. 1960, 72, 77); 128146-85-0; 24340-76-9 (ver Samaritoni et al, Journal of Agricultural and Food Chemistry 1997, 45, 1920-1930); 136-95-8 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 108812); 4570-41-6; 40926-66-7 (ver Kalcheva et al, Zeitschrift fuer Chemie 1981, 21, 219-220); 114498-55-4 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 17590); 118767-91-2 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 17511), 4592-62-5, 82357-92-4 (ver Goerdeler y Horn, Ber. 1963, 96, 1551-60); 1820-80-0 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, número de catálogo 160644); 6826-24-0 (ver Van Leusen et al, Journal of Organic Chemistry

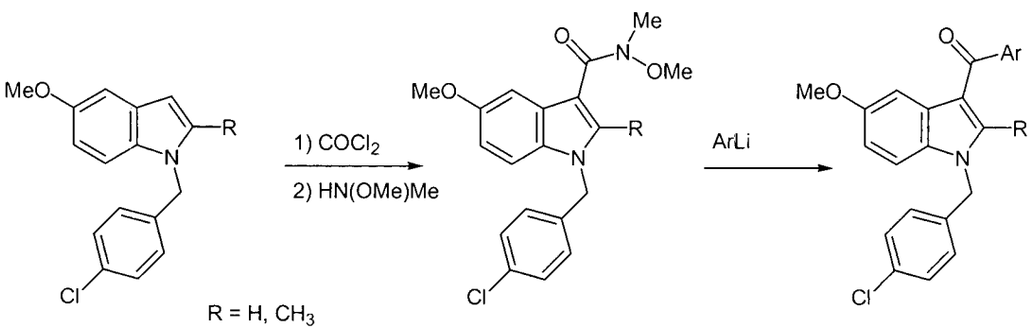
1981, 46, 2069-72 y Tanimoto et al, Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1984, 32, 1032-1039) y 33119-65-2 (ver Crank, et al, Australian Journal of Chemistry 1985, 38, 447-458).

También incluyen aquellos descritos en Van Leusen et al. Journal of Organic Chemistry 1981, 46, 2069-2072 tales como


,

y

y Herdeis y Gebhard Heterocycles 1986, 24, 1019-1024 tales como

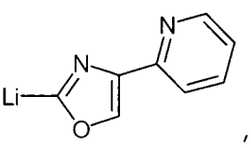
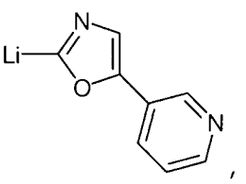
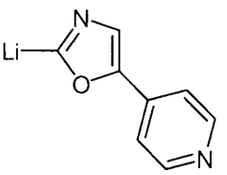
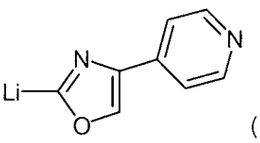

,

y

.

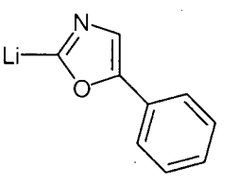
Método general para la preparación de derivados seleccionados de cetona.

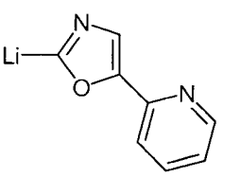


Materiales de partida para la preparación de reactivos de ArLi incluyen: números de registro de CA 20662-89-9 (ver Whitney et al. Journal of Organic Chemistry 1990, 55, 929-935); 133229-54-6 (ver Whitney et al. Journal of Organic Chemistry 1991, 56, 3058-3063); 681135-55-7 (Chemstep, Carbon

Blanc, Francia, número de catálogo 15867); 681135-57-9 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 15866); 35299-74-2 (ver Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856); 681135-59-1 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 15865); 1006-68-4 (Ryan Scientific, Inc., Isle of Palms, SC, número de catálogo SEW 04470); 70380-73-3 (Ryan Scientific, Inc., Isle of Palms, SC, número de catálogo SEW 00968); 70380-74-4 (Ryan Scientific, Inc., Isle of Palms, SC, número de catálogo SEW 00967); 70380-75-5 (Ryan Scientific, Inc., Isle of Palms, SC, número de catálogo SEW 00891); 121855-80-9 (ver Davies et al. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1989, 837-838);

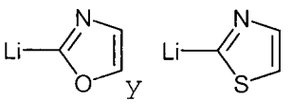
así como los compuestos  ,  ,  y  (ver Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856);

 (ver Crowe et al. Tetrahedron 1995, 51, 8889-8900);

 (ver Dondoni et al. Journal of Organic

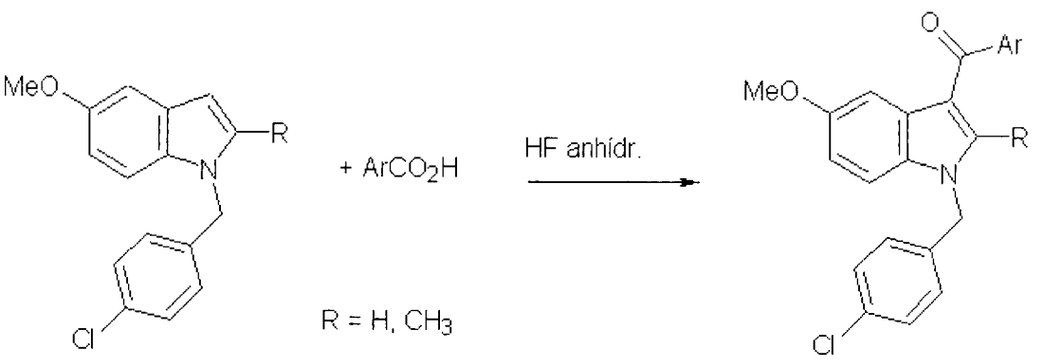
Chemistry 1987, 52, 3413-3420),

and



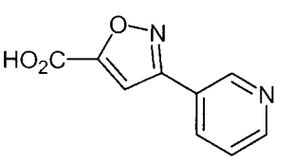
(ver Subramanyam et al. Tetrahedron Letters 2002, 43, 6313-6315.

Método general para la preparación de derivados seleccionados de cetona por acilación de Friedel-Craft de un indol.



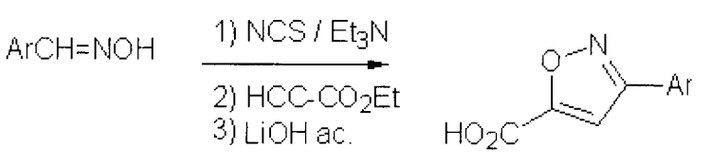
Los siguientes compuestos (Ar) se pueden usar para la preparación de ácidos carboxílicos para la acilación del indol en la posición 3 y son asequibles en comercios o se pueden derivar de métodos de la literatura tal como se describe: números de registro de CA 16042-25-4 (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, Reino Unido, número de catálogo CC 08901); 59020-44-9 (J & W PharmLab LLC, Morrisville, PA, número de catálogo 90-0085); 75390-44-2 (ACB Blocks Ltd, Moscow Russia, número de catálogo THA-0001); 59020-45-0 (Anichem LLC, Monmout Junction, NJ, número de catálogo S10224);59020-46-1 (ver publicación PCT WO2002014311); 59020-47-2 (Anichem LLC, Monmout Junction, NJ, número de catálogo

S10225); 862494-59-5 (ver publicación PCT WO2005074645); 721927-07-7 (ver publicación PCT WO2004058728); 794500-94-0 y 723733-05-9 (ver publicación PCT WO2004058728); 19163-24-7 (ASDI Inc, Newark, DE, número de catálogo 500022101); 119082-97-2 (ASDI Inc, Newark, DE, número de catálogo 500021267); 35299-74-2 (ver Kauffmann et al. Angewandte Chemie, International Edition in English 1971, 10, 741-3); 278803-20-6 y 216867-32-2 (AKos Consulting and Solutions GmbH, Basilea, Suiza, números de catálogo BBV-00006978 y BBV-00011817); 527-72-0; 21169-71-1 y 14442-12-7 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, números de catálogo 88990, 636258 y 633690); 499770-97-7; 10271-85-9 (AstaTech, Inc., Bristol, PA, número de catálogo 62856); 4576-90-3 (ver Holland et al. Journal of the Chemical Society 1965, 7277-7282); 3209-71-0 (ChemPacific USA Sales Marketing and Research Center, Baltimore, MD, número de catálogo 37117); 716362-11-7 y 716362-05-9 (Ambinter, París, Francia, números de catálogo CIZ-0020 y CIZ-0022) y



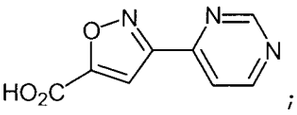
(ver publicación PCT WO2004054974).

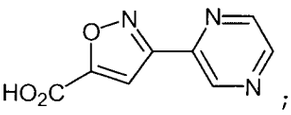
Método general para la construcción de 3-aril-5-carboxiisoxazoles por cicloadición dipolar de óxidos de nitrilo (generados a partir de oximas con N-clorosuccinimida y trietilamina) con propiolato de etilo.

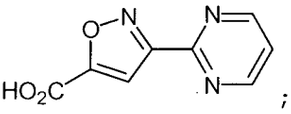


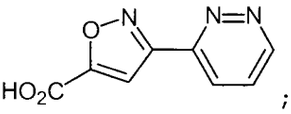
Usando esta metodología,

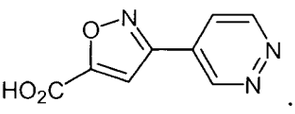
---

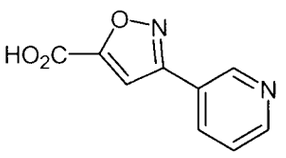
número de registro de CA 1073-65-0 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 20123) se puede usar para la preparación de  ;

número de registro de CA 1193-98-2 (ver José et al. Synthetic Communications 2000, 30, 1509-1514) se puede usar para la preparación de  ;

número de registro de CA 83959-46-0 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 18812) se puede usar para la preparación de  ;

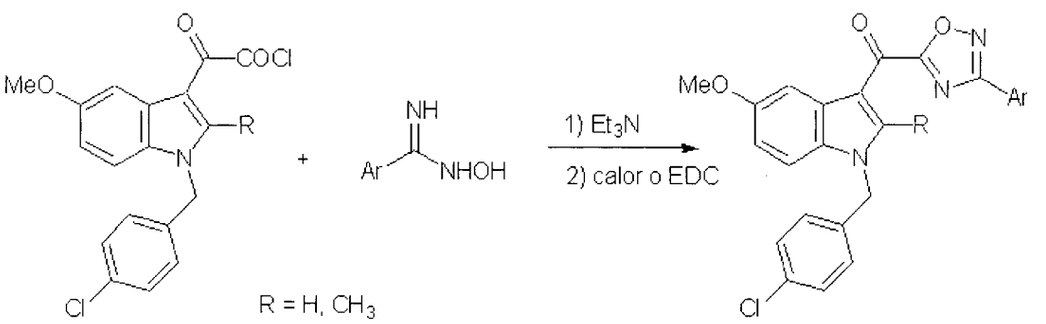
número de registro de CA 52348-44-4 (ver publicación de patente EP EP194746A2) se puede usar para la preparación de  ;

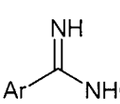
y número de registro de CA 50901-50-3 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 5053) se puede usar para la preparación de  .



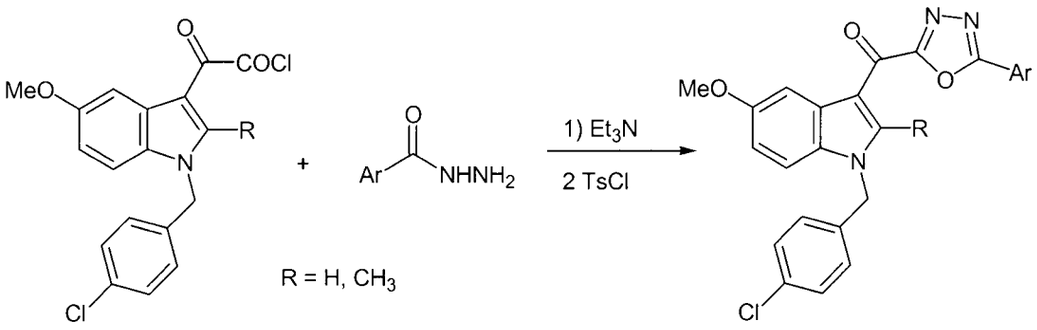
se prepara tal como se describió en el US3957805.

Método general para la preparación de 1,2,4-oxadiazol que contiene derivados de cetona

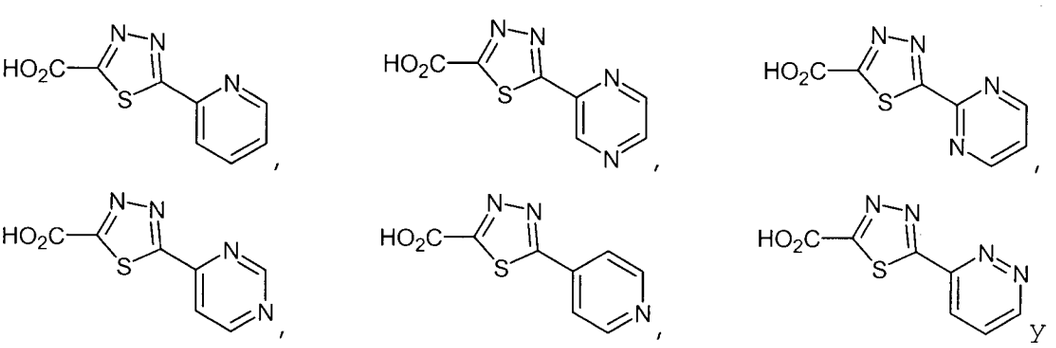


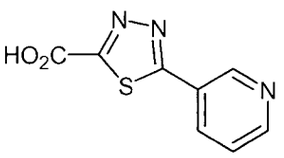
La siguiente es una lista de referencias asequibles en comercios o referencias de la literatura para la preparación de carboximidas  : números de registro de CA 613-92-3, 1772-01-6, 1594-58-7 y 1594-57-6 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, números de catálogo S778176, 542792, 542814 y 542806); 51285-11-1 y 90993-49-0 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, números de catálogo 19221 y 18704); 90993-48-9 (ver Easmon et al. Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, 3288-3296 para la preparación de 3-cianopiridazina y Robba Ann. Chim. (París) 1960, 380, 414 para la preparación de 3-piridazincarboxamidoxima); 51285-05-3 (Oakwood Products, Inc, West Columbia, SC, número de catálogo 017309) y 39123-45-0 (ver US3705157).

Método general para la preparación de 1,3,4-oxadiazol que contiene derivados de cetona.

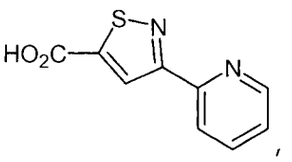
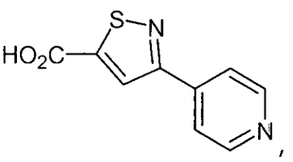
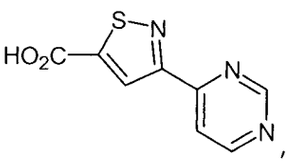
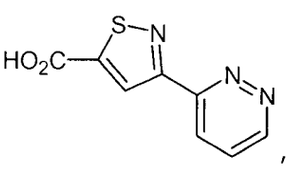
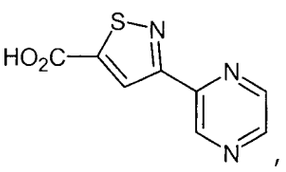
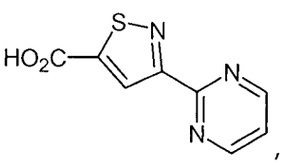
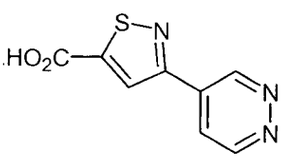
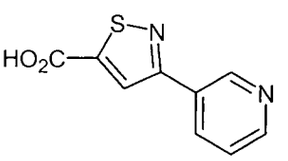


La siguiente es una lista de referencias asequibles en comercios o la literatura para obtener acilhidrazidas. Número de registro de CA 89463-74-1; 87362-28-5; 56932-26-4 (Chemstep, Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 29632, 18794, 29637); 39513-54-7; 768-05-8 (J & W PharmLab LLC, Morrisville, PA, número de catálogo 70-0046, 65-0113); 103028-60-0 (ver Ohta et al. Nippon Kagaku Zasshi 1958, 79, 1452-1454); 13363-69-4 (ver Beringer et al. Helvetica Chimica Acta 1966, 49, 2466-2469), 52938-97-3 (TCI America, Portland, OR, número de catálogo P1394); 862089-25-6, 56632-46-3 y 216867-35-5 (AKos Consulting and Solutions GmbH, Basilea, Suiza, números de catálogo BBV-00011847, BBV-00011848 y BBV-00011849); y

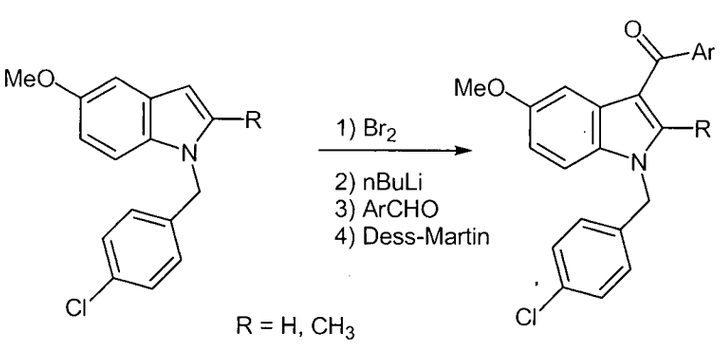




(ver el documento WO9854164);


,

,

,

,

,

,

y

(ver Beringer et a l. Helvetica Chimica Acta 1966, 49, 2466-2469).

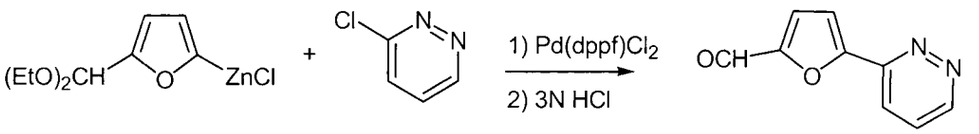
Método general para la preparación de cetonas de indol por reacción de 3-litio-indol con un aldehído seguido de oxidación con el reactivo de Dess-Martin.



R = H, CH_3

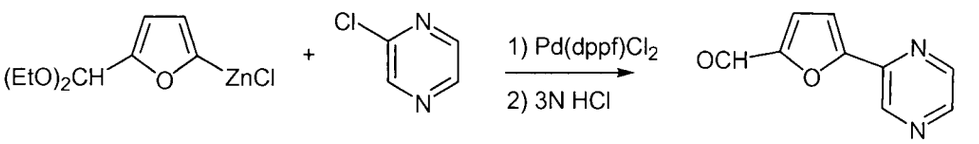
La siguiente es una lista de referencias asequibles en comercios o la literatura para obtener los aldehídos

requeridos (ArCHO en la reacción anterior), números de registro de CA: 342601-31-4 (ver publicación PCT WO2001038332); 1120-95-2 (ver Wermut et al. Journal of Medicinal Chemistry 1987,30, 239-249); número de registro de CA 1120-95-2 se pueden usar para sinterizar el aldehído en la siguiente reacción



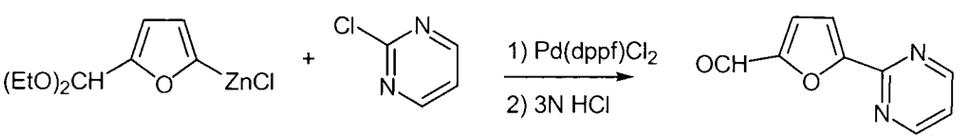
(ver Gautier et al Org. Lett., 2002, 4, 375 -378);

número de registro de CA 342603-67-2 que se puede derivar de la siguiente reacción:



(ver Gautier et al. Org. Lett., 2002, 4, 375 -378.);

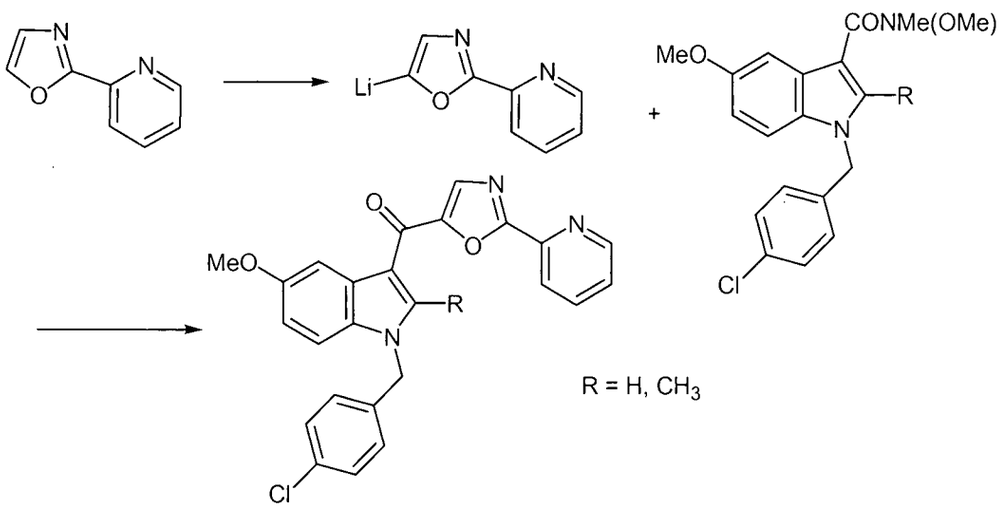
número de registro de CA 545445-71-4 que se puede derivar de la siguiente reacción:

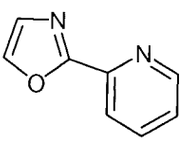


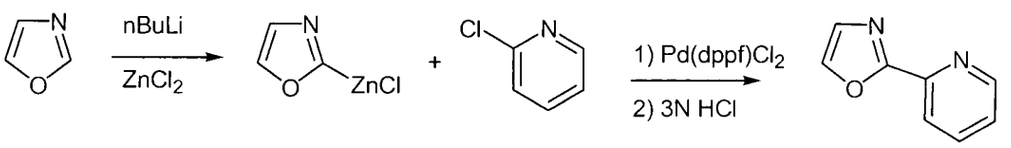
(ver Gautier et al. Org. Lett., 2002, 4, 375 -378.);

número de registro de CA 342601-17-6 (ver el documento WO2001038332); y número de registro de CA 106833-79-8 (ver el documento WO2002016355);

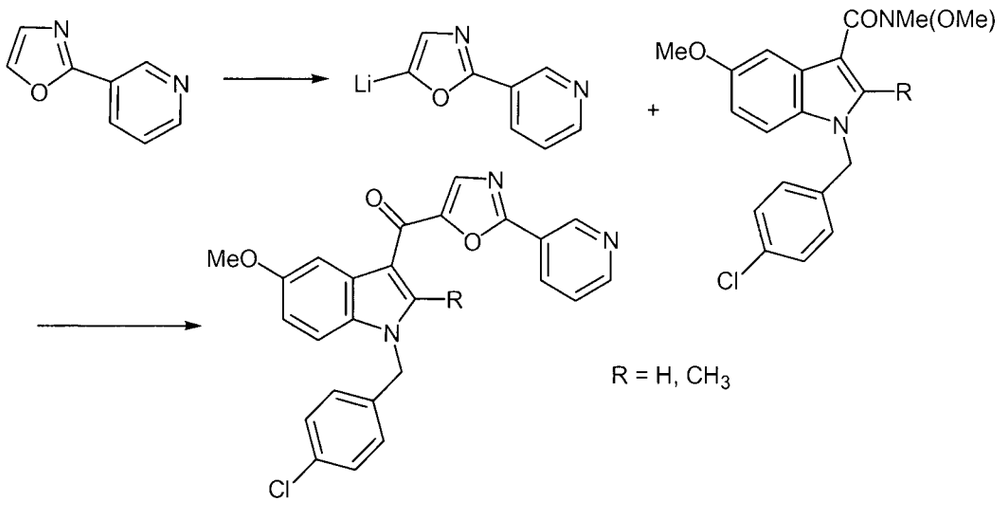
Método general para la preparación de derivados de cetona por reacción de un reactivo organometálico con la amida de indol de Weinreb.

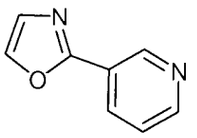


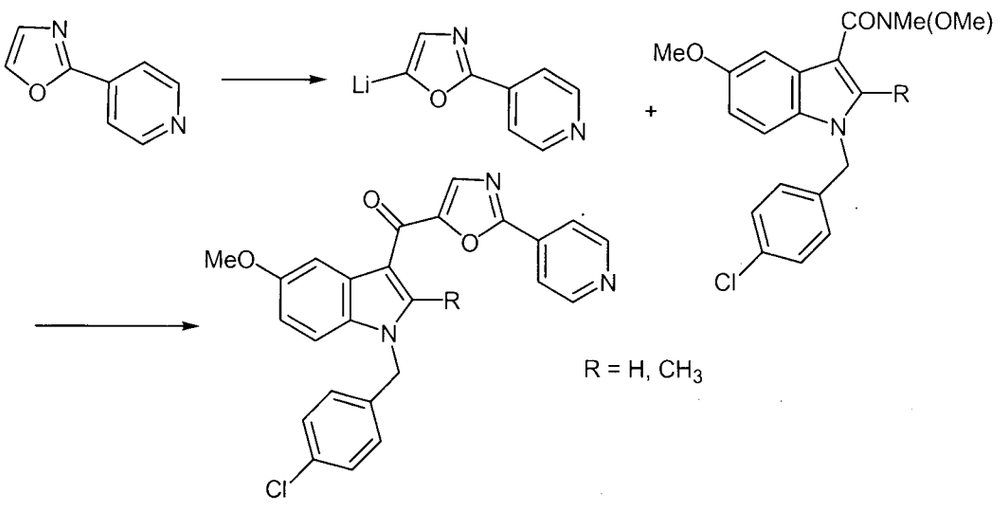
Ver Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856. Material de partida,  (número de registro de CA 5998-89-0) se puede obtener por procesos descritos en Dadkhah y Prijs 1962, 45, 375-381 o usando la siguiente reacción:

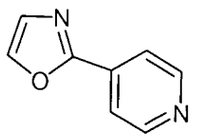


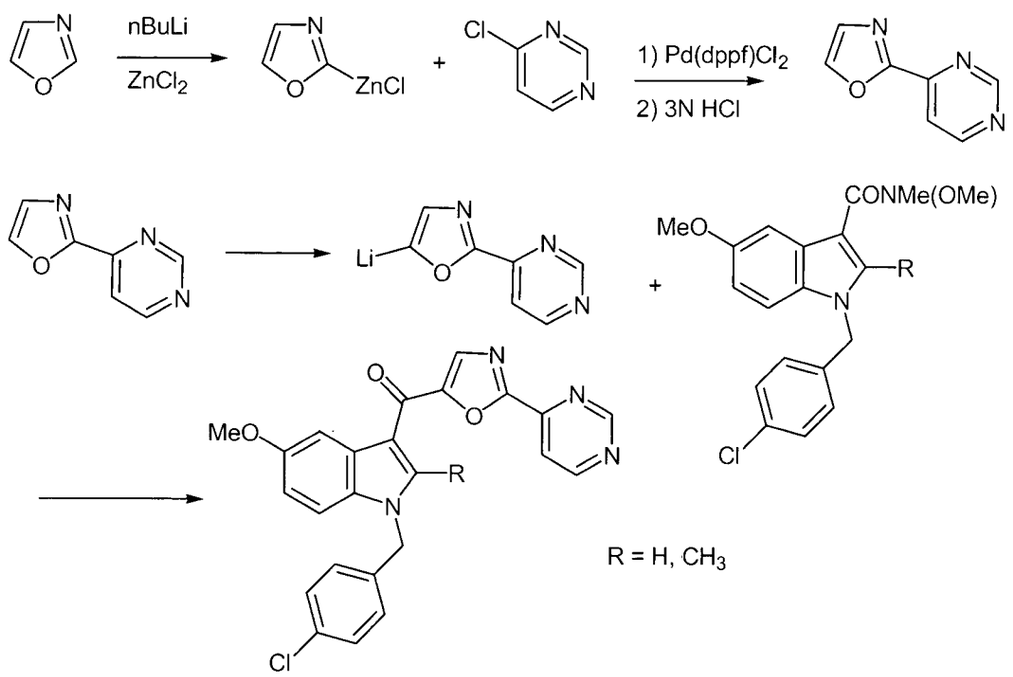
que se describe en Gautier et al. Org. Lett., 2002, 4, 375 - 378.



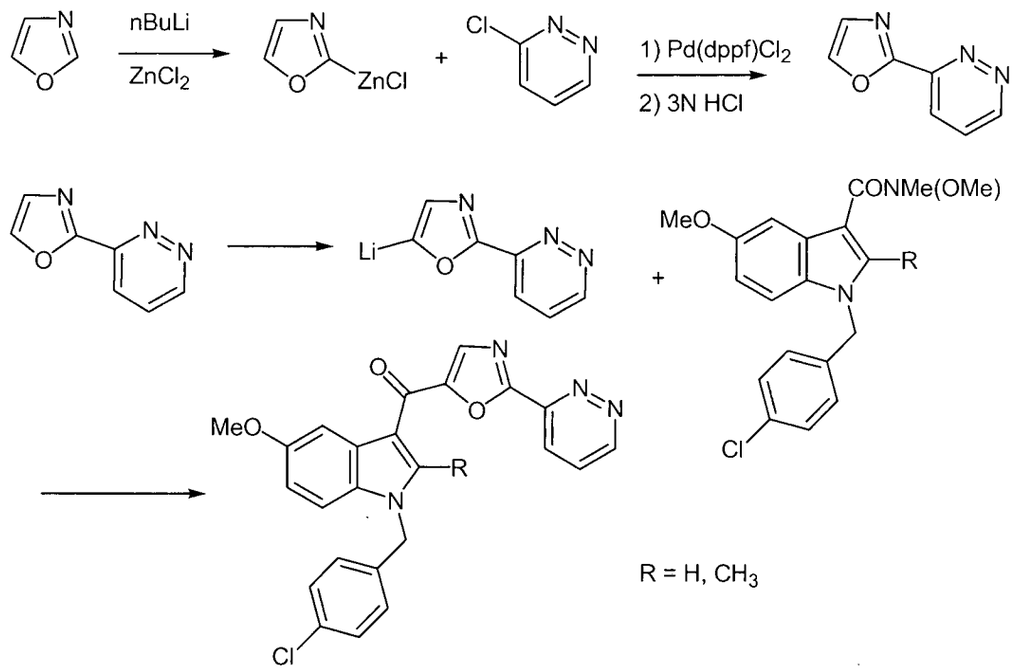
Ver Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856. Para el material de partida,  (número de registro de CA 5998-85-6) ver Dadkhah y Prijs 1962, 45, 375-381.



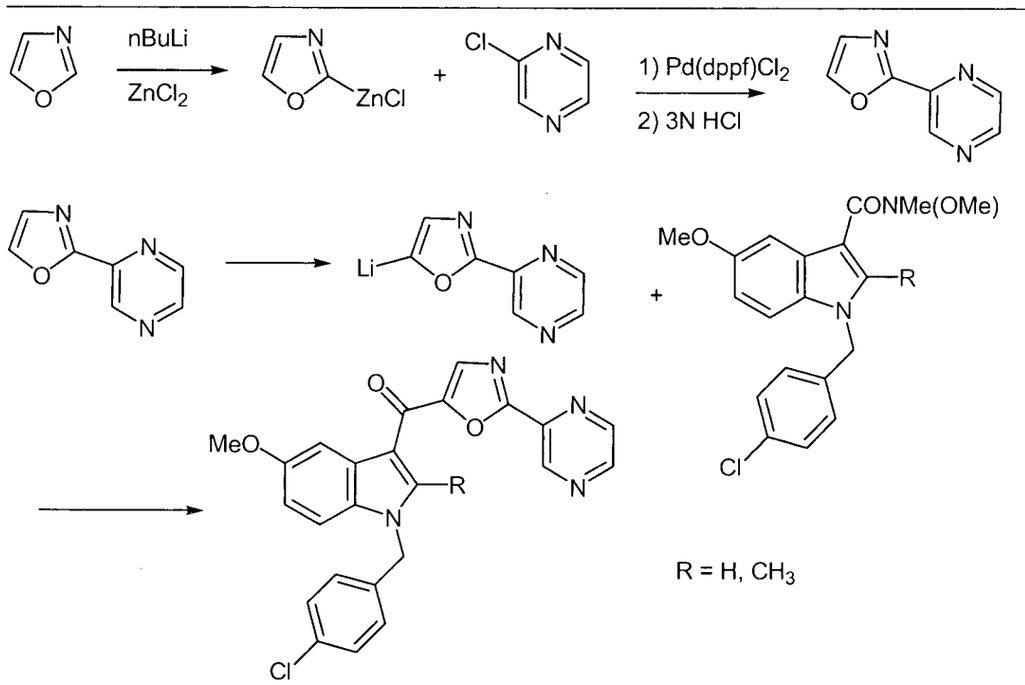
El material de partida  (número de registro de CA 5998-92-5) está disponible de The Florida Center for Heterocyclic Compounds (Gainesville, FL, número de catálogo 1265).



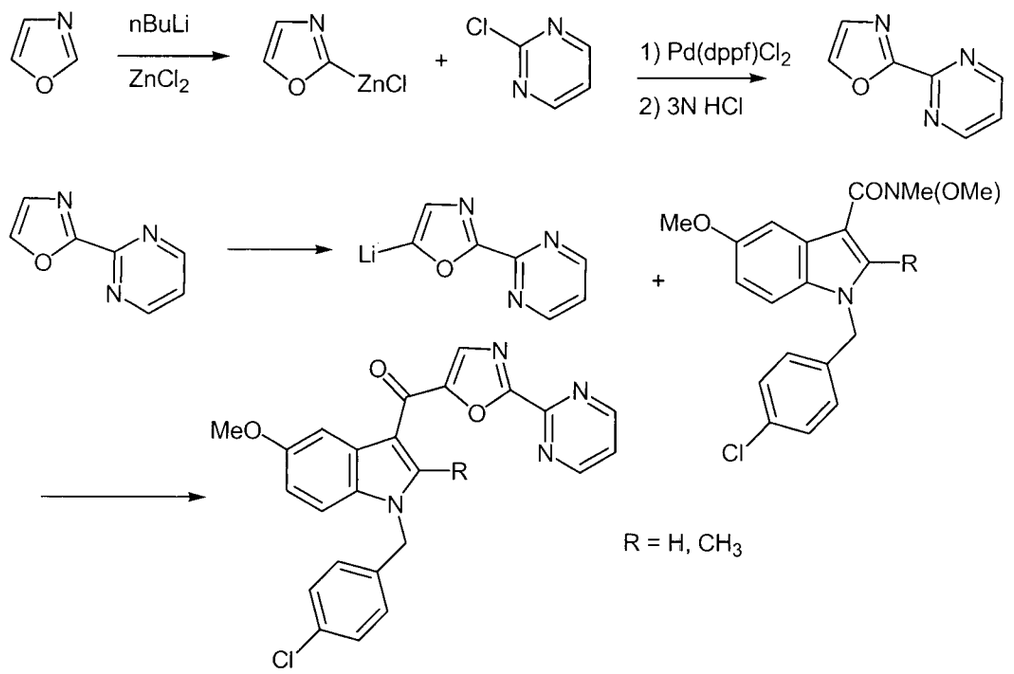
Ver Gautier et al Org. Lett., 2002, 4, 375 -378 y Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856.



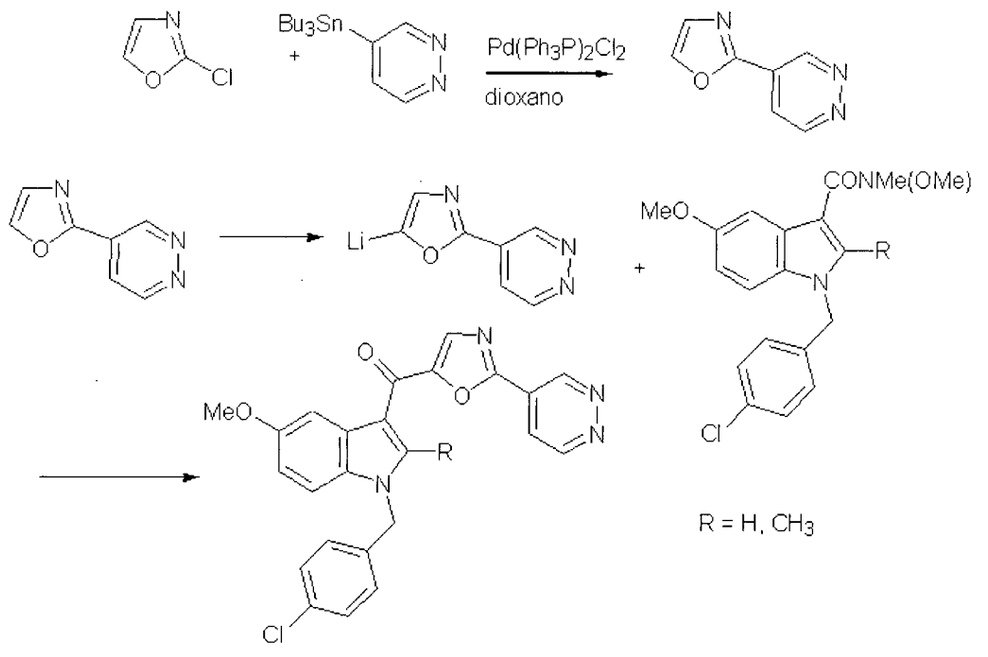
Ver Gautier et al Org. Lett., 2002, 4, 375 -378 y Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856.

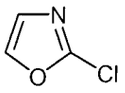
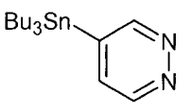


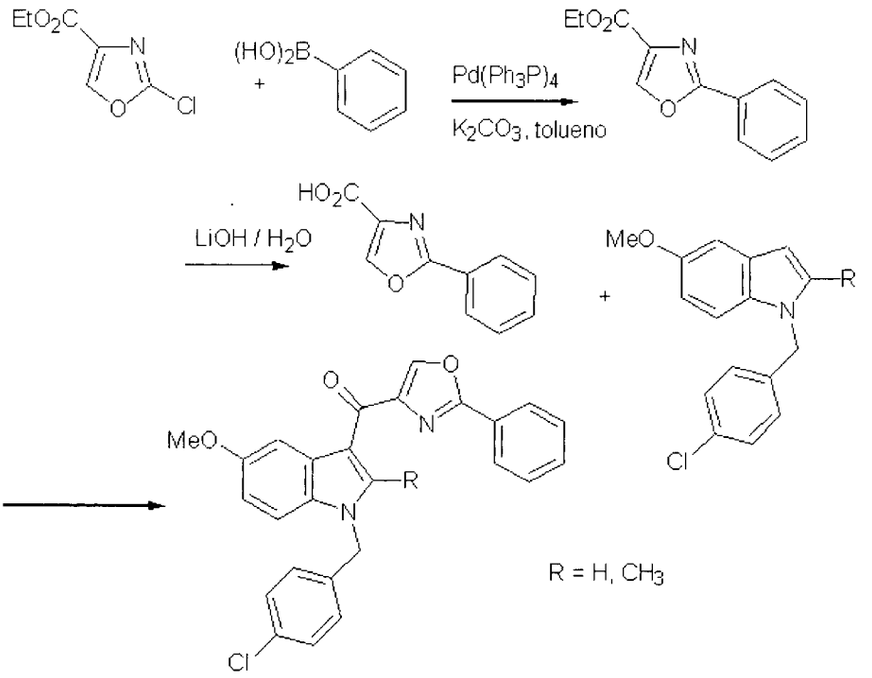
Ver Gautier et al Org. Lett., 2002, 4, 375 -378 y Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856.



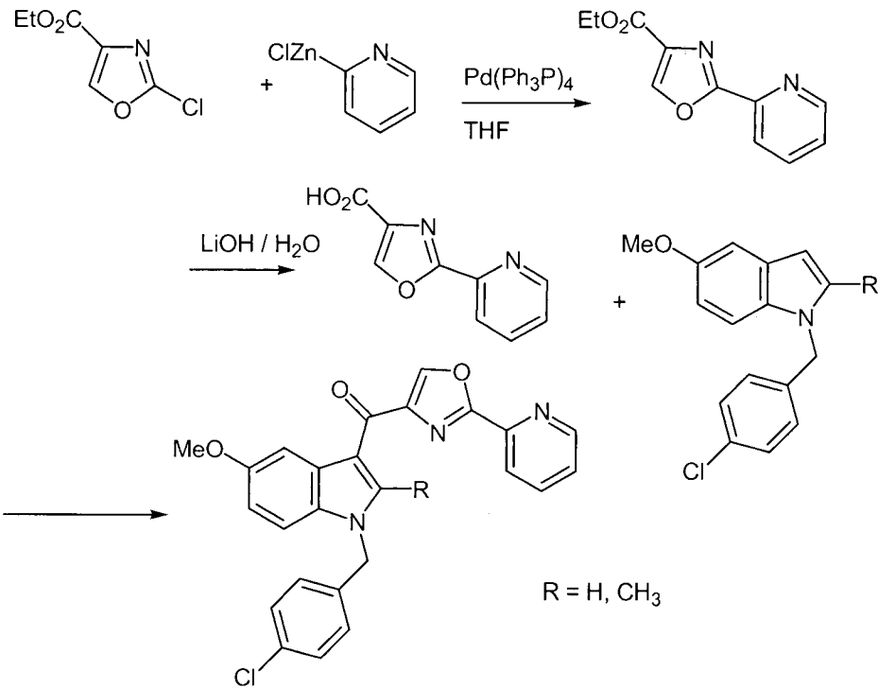
Ver Gautier et al Org. Lett., 2002, 4, 375 -378 y Boger et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48, 1849-1856.



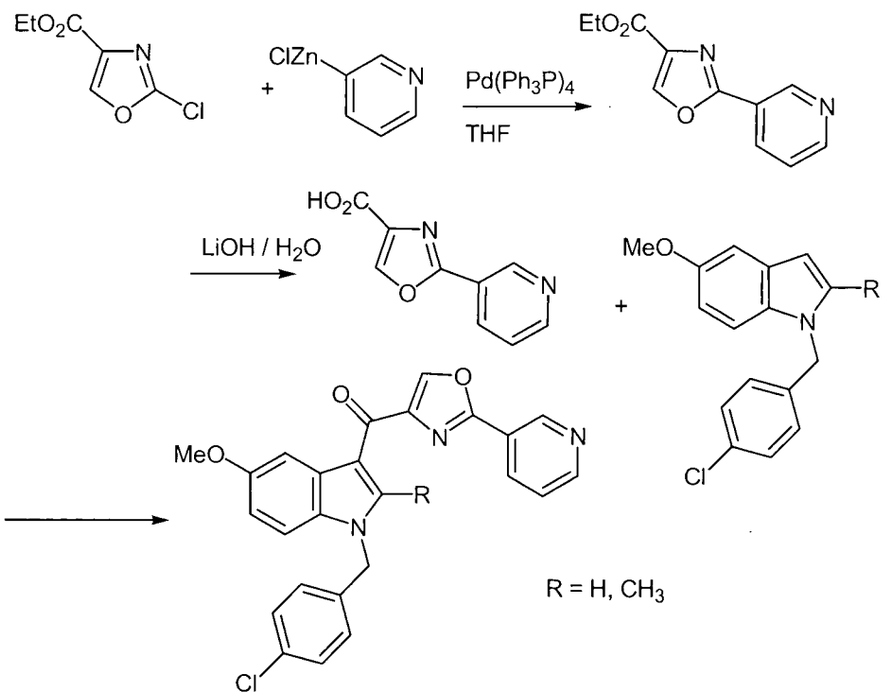
Para el reactivo  (número de registro de CA 95458-77-8) ver Haviv et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 1719-1728. Para el reactivo  ver Heldmann et al. Tetrahedron Letters 1997, 38, 5791-5794



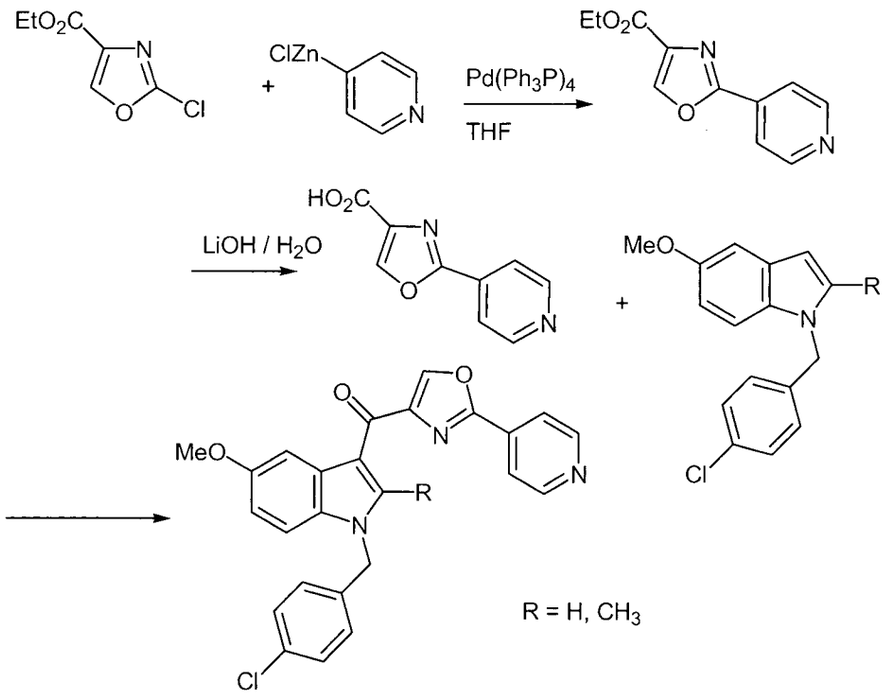
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



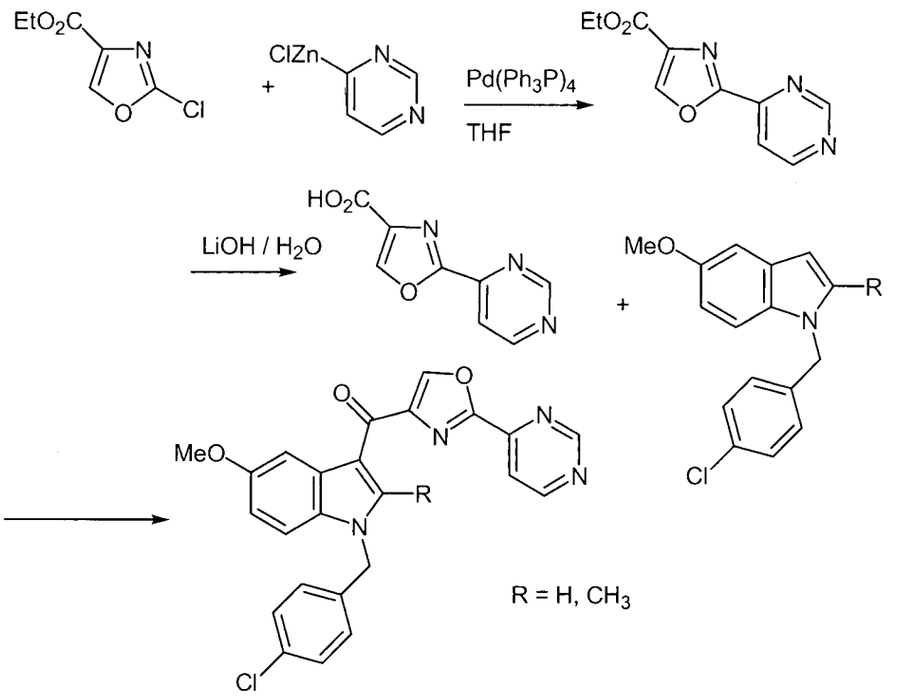
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



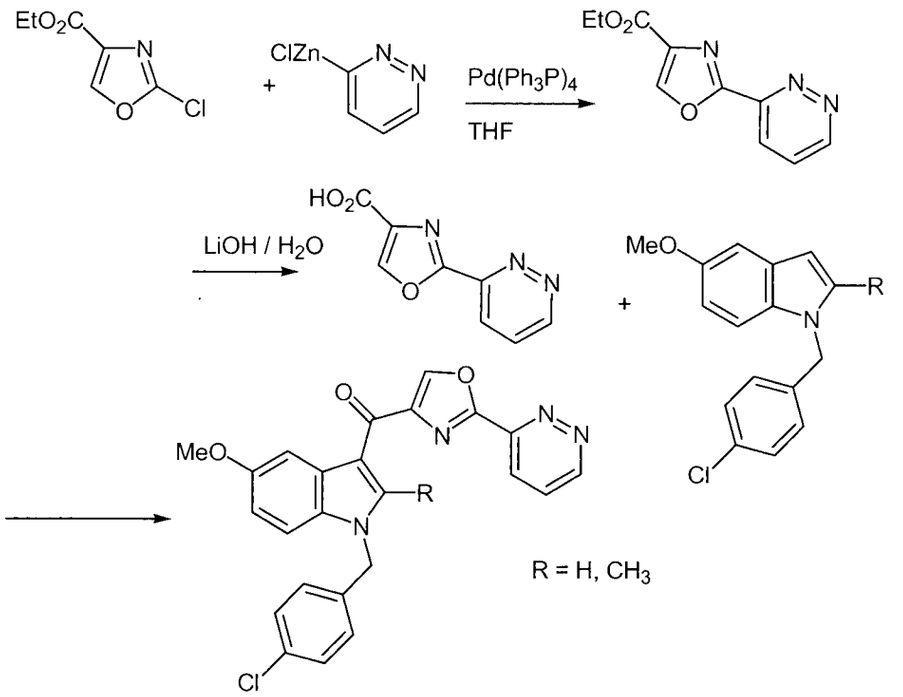
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



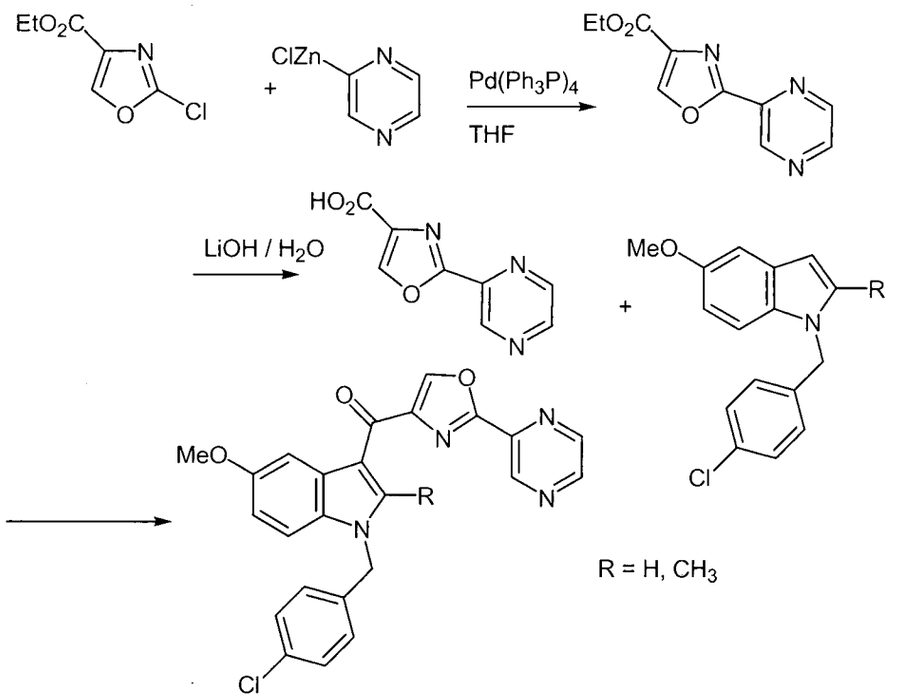
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



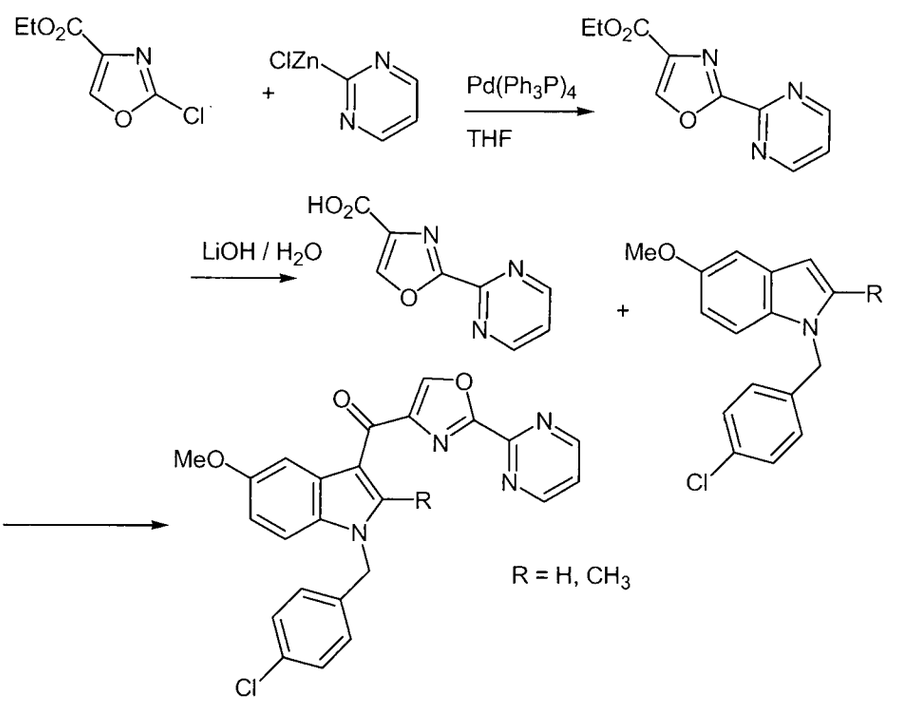
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



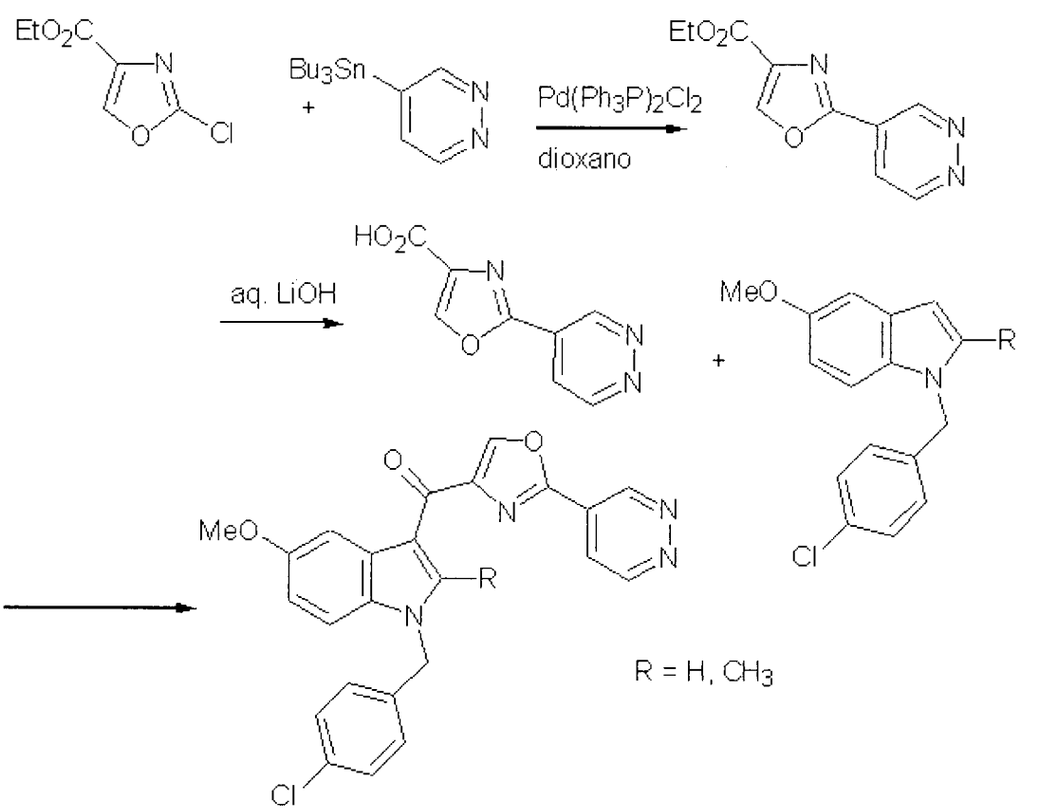
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



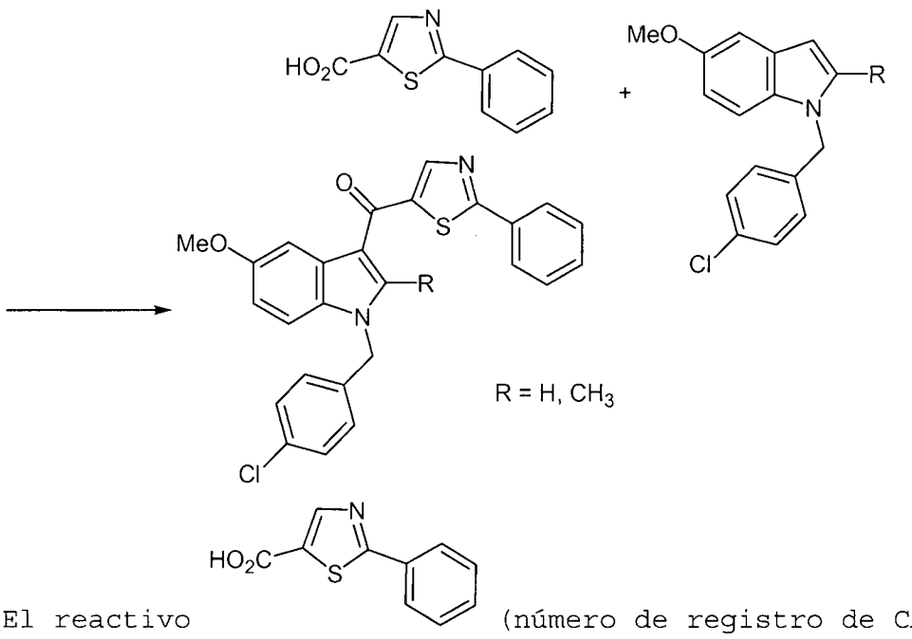
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



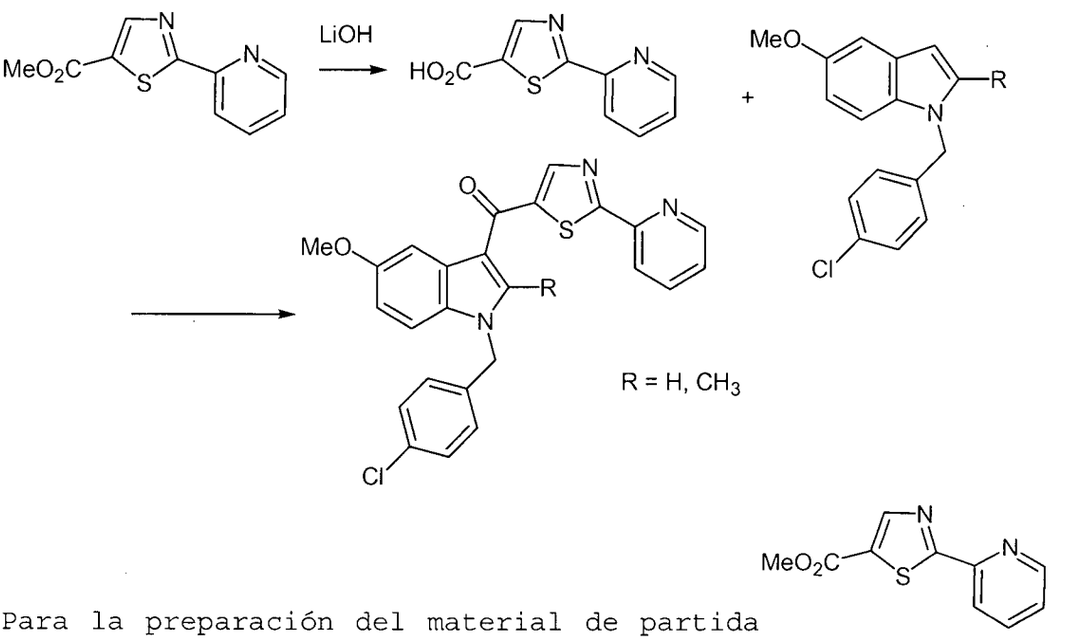
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.



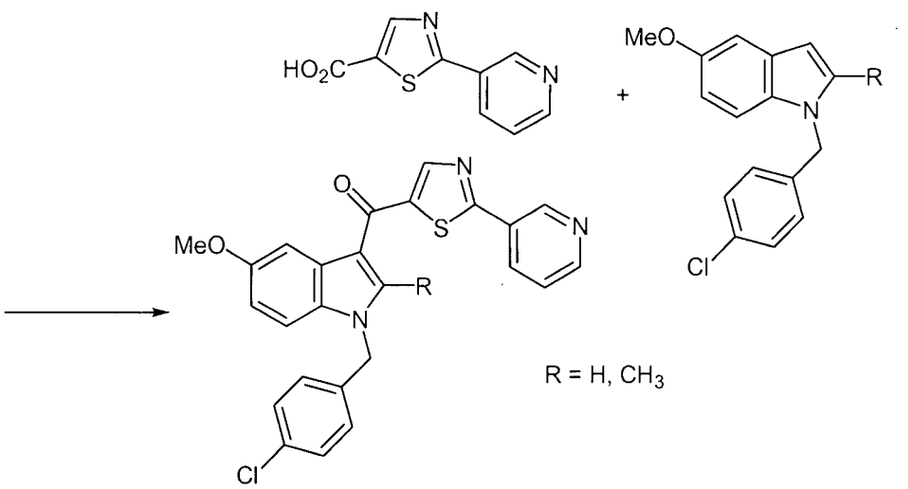
Ver Hodgetts et al. Org. Lett., 2002, 4, 2905-2907.

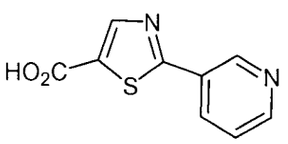


El reactivo (número de registro de CA 10058-38-5) está disponible de MicroChemistri Ltd. (Moscú, Rusia, número de catálogo tiazol 750)

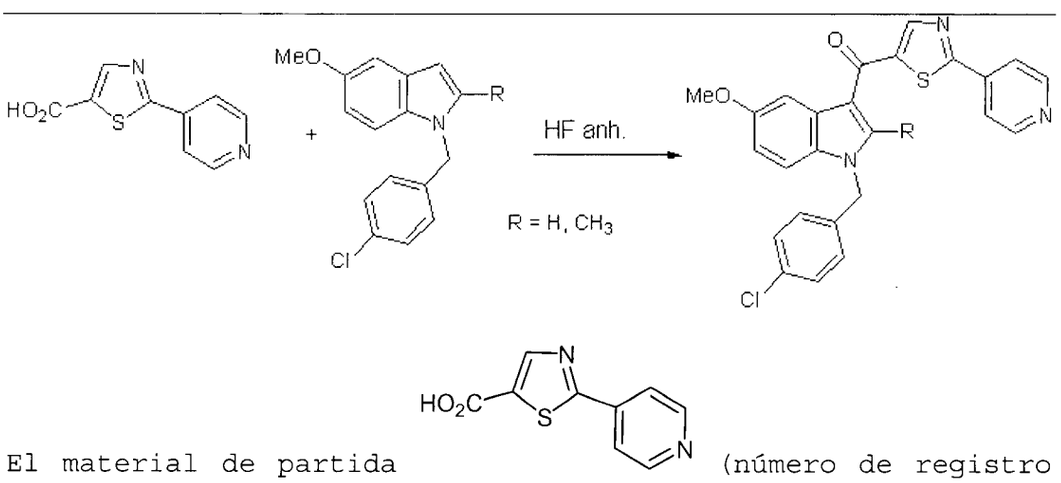


Para la preparación del material de partida (número de registro de CA 862500-42-3) ver el documento WO2005075469.

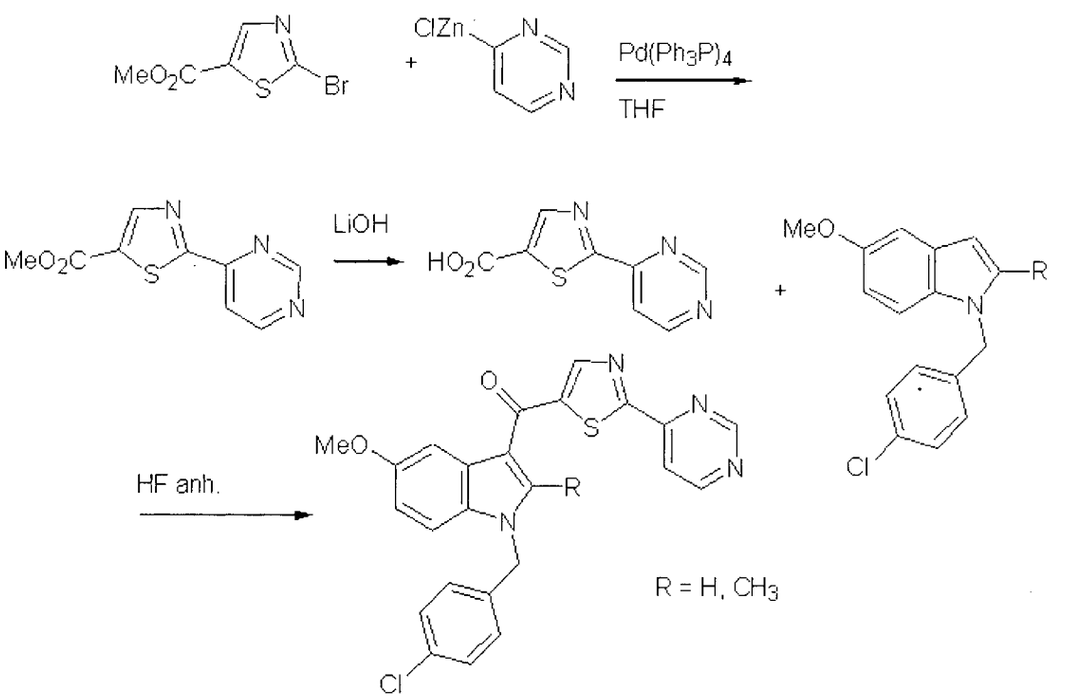


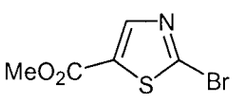


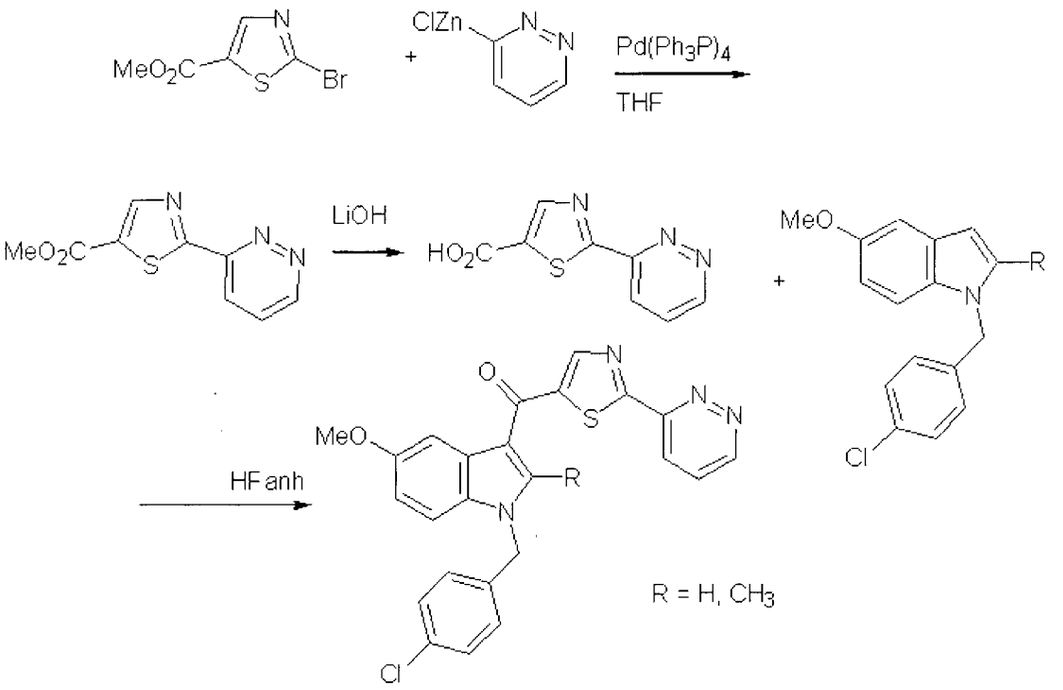
El material de partida (número de registro de CA 248275-42-5) está disponible de Anichem LLC (Monmout Junction, NJ, número de catálogo S10219)



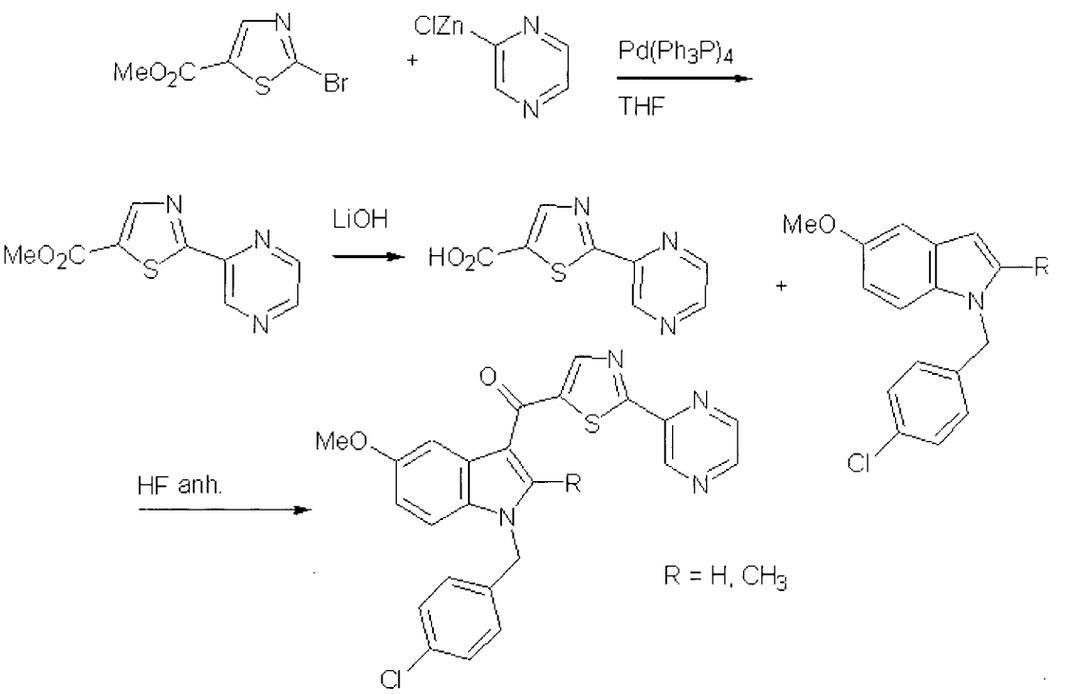
El material de partida (número de registro de CA 216867-46-8) está disponible de Anichem LLC (Monmout Junction, NJ, número de catálogo S10218)



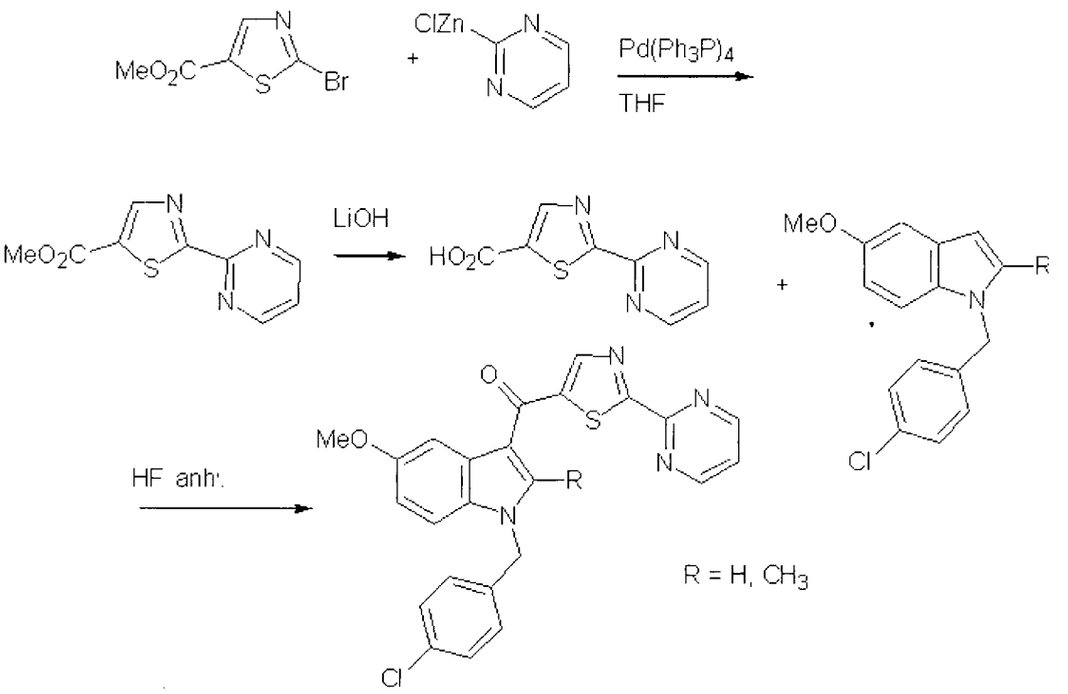
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365. El material de partida  (número de registro de CA 54045-74-8) está disponible de Combi-Blocks, LLC (San Diego, CA, HI-1117)



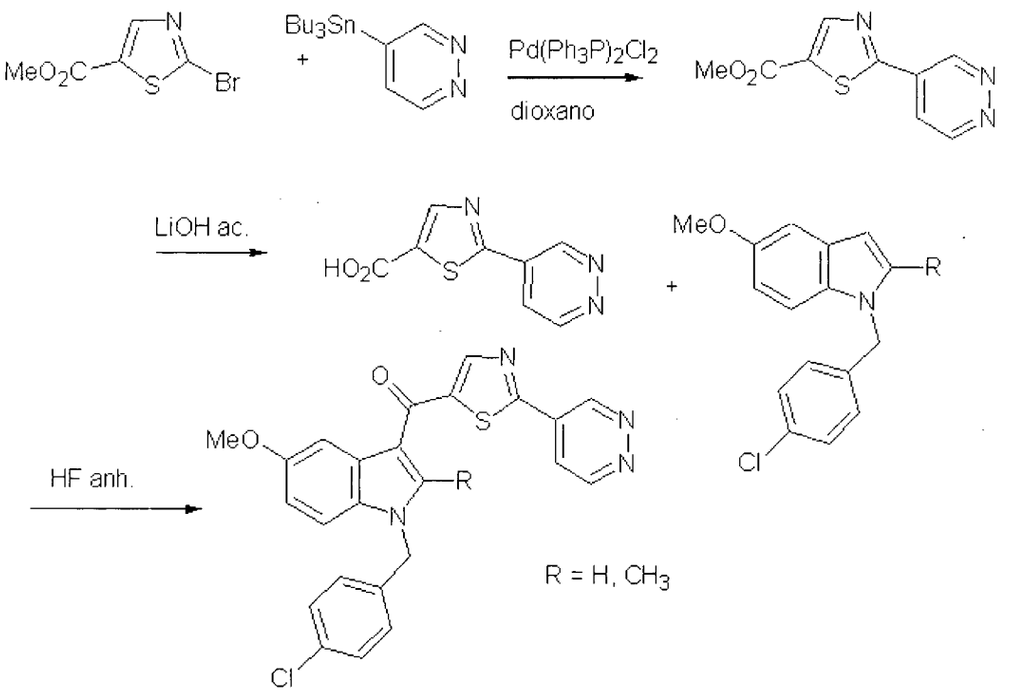
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



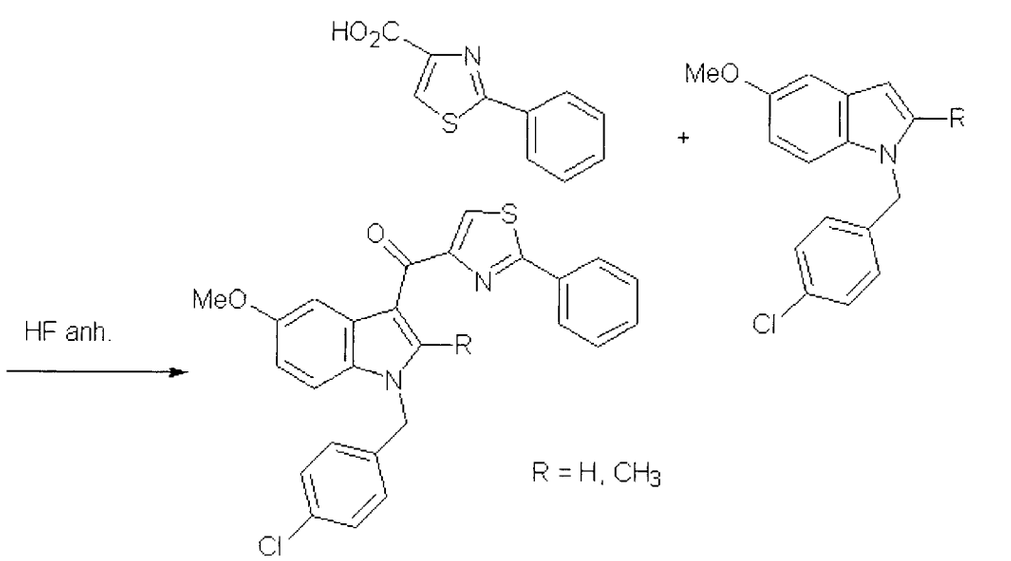
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



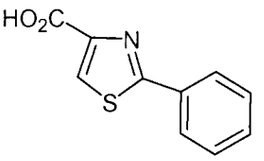
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



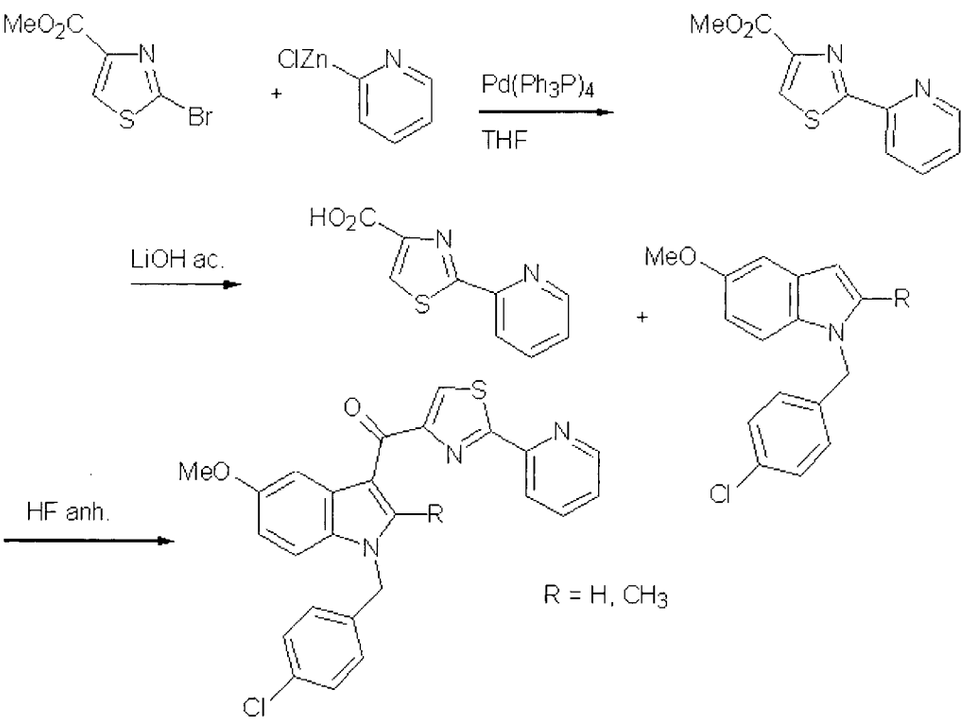
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



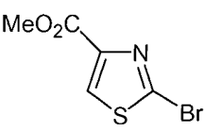
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365. El



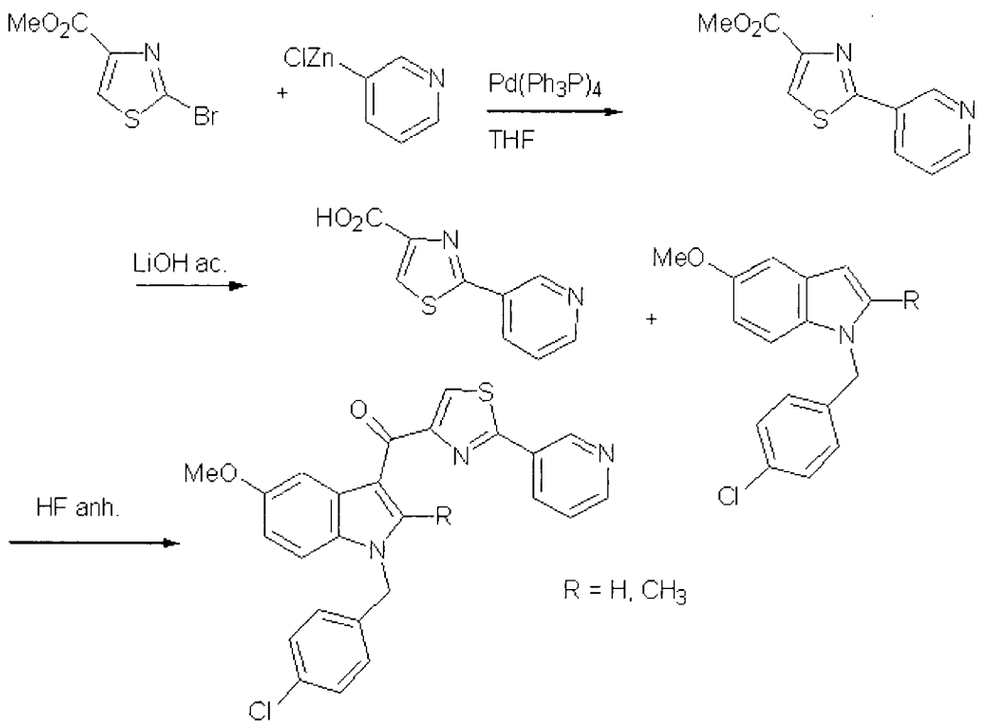
material de partida (número de registro de CA 7113-10-2) está disponible de SynChem Inc. (Des Plaines, IL, número de catálogo SC-22021)



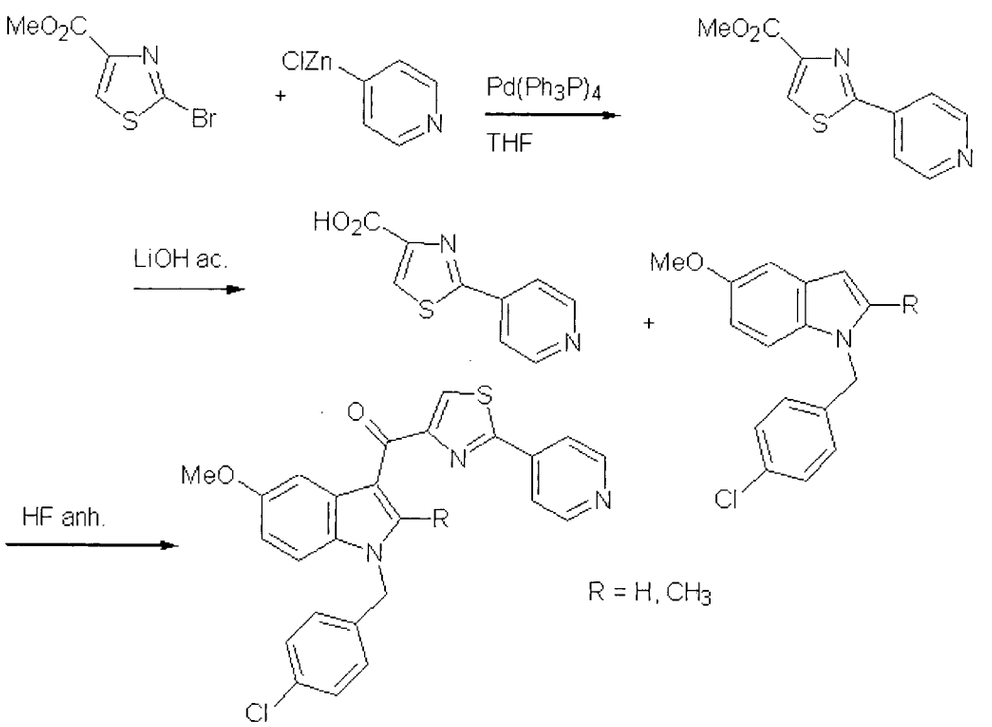
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365. El



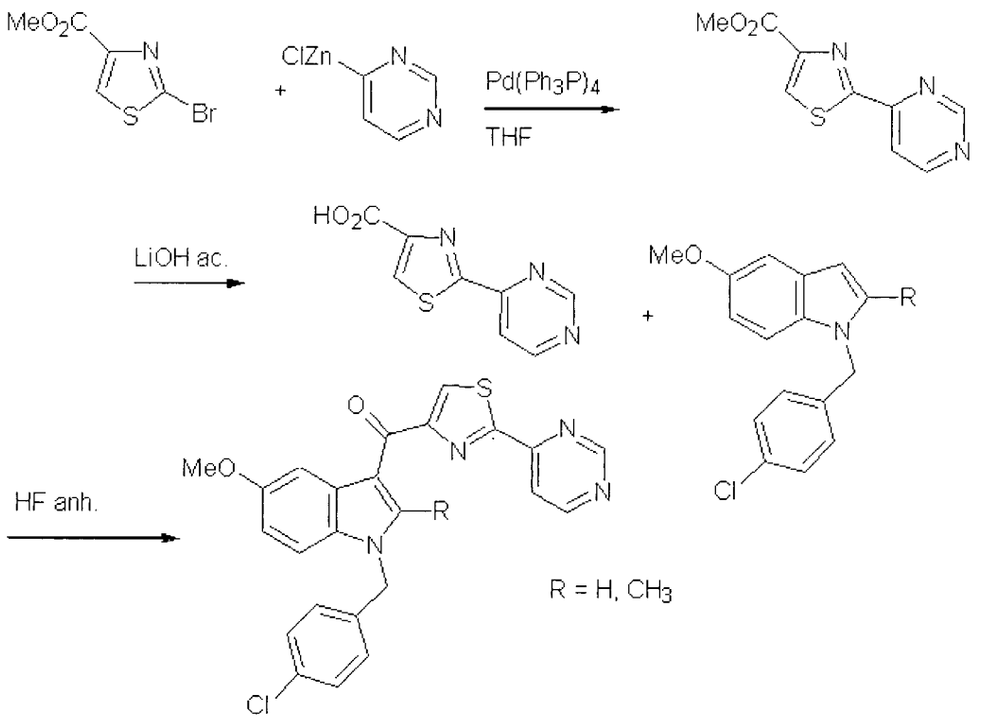
material de partida (número de registro de CA 170235-26-4) está disponible de SynChem Inc. (Des Plaines, IL, número de catálogo SC-21789).



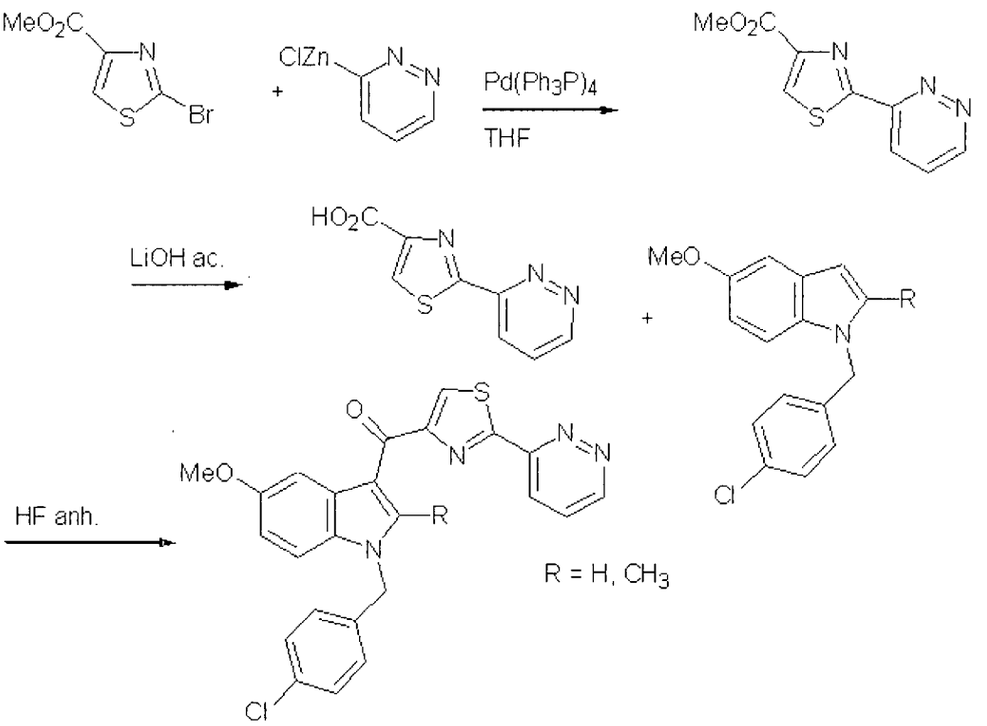
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



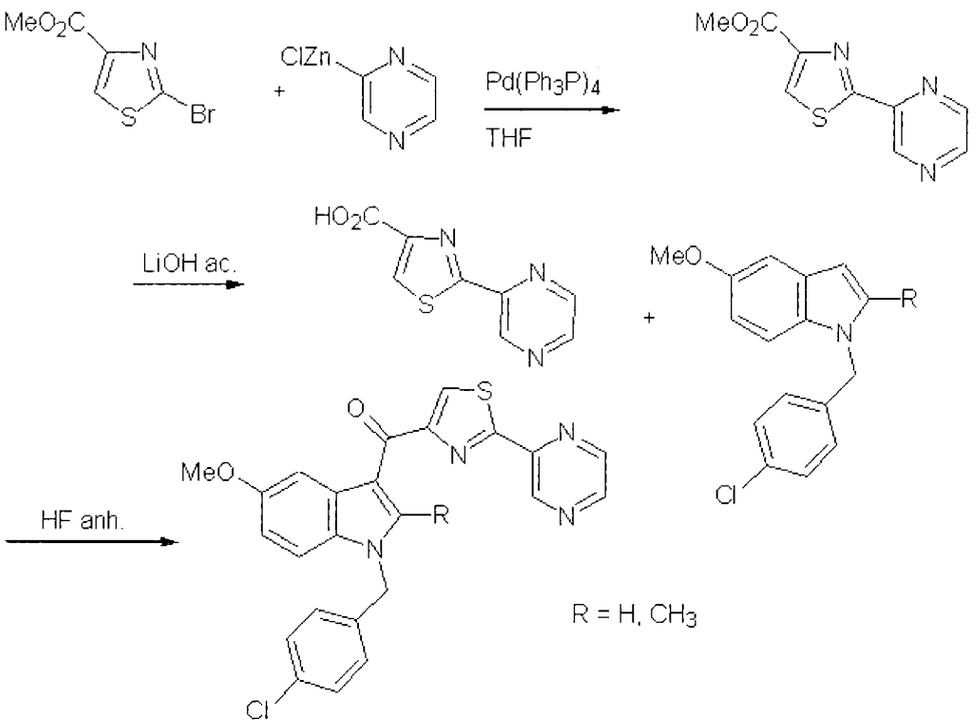
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



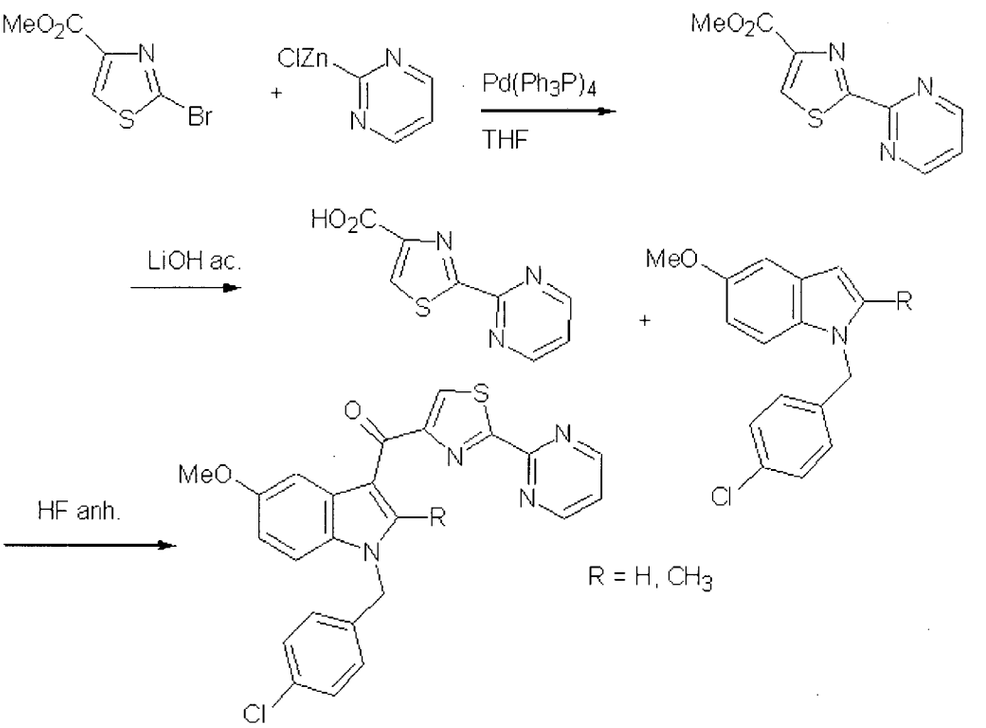
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



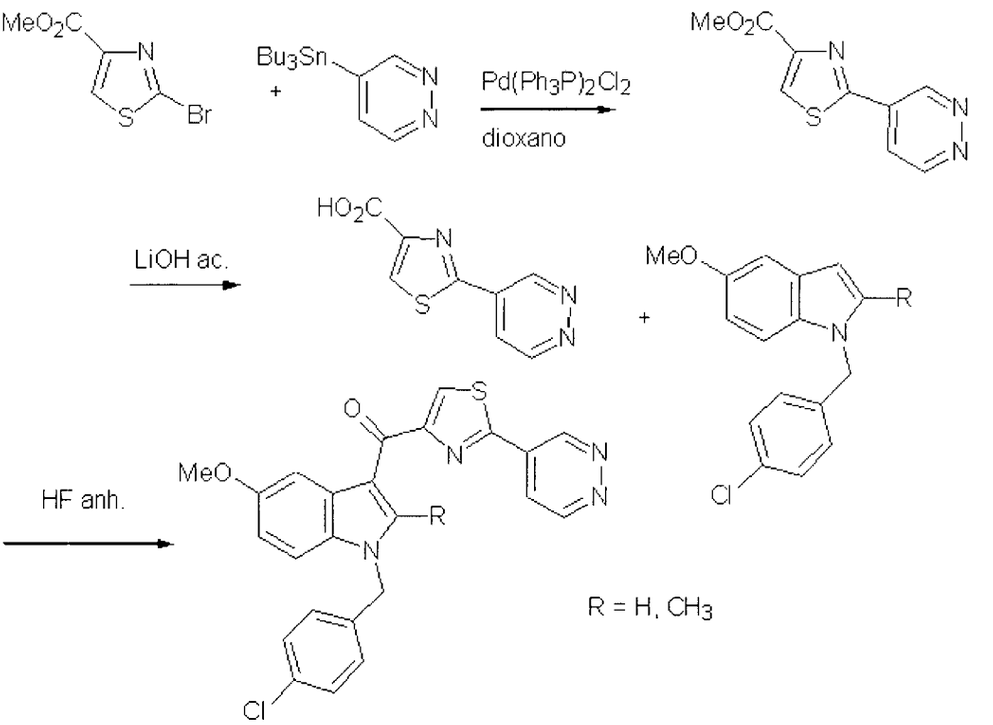
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.



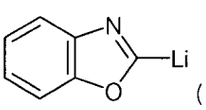
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.

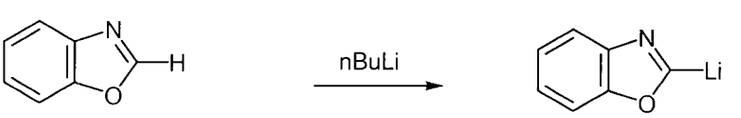


Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.

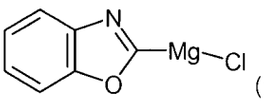


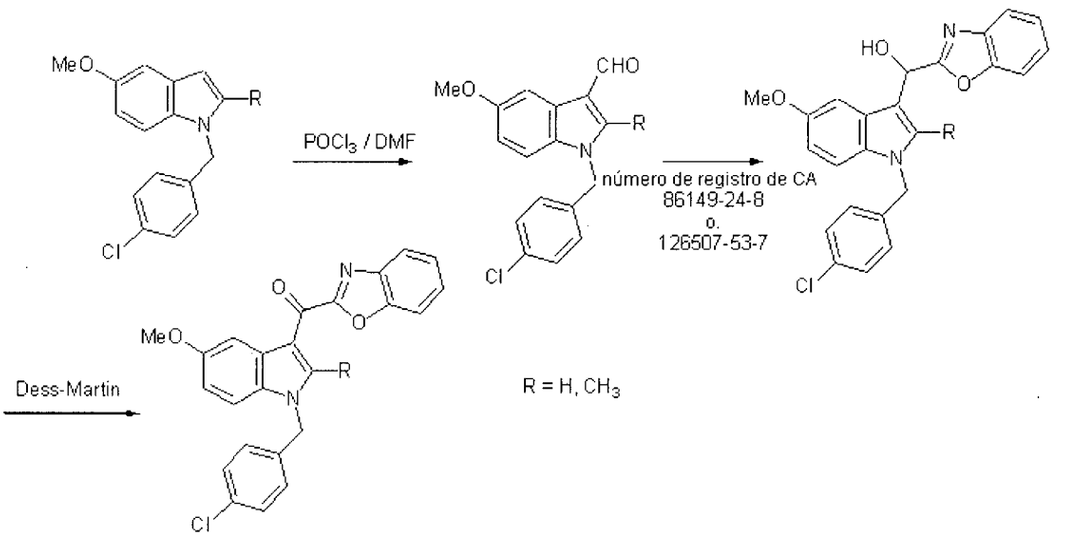
Ver Hodgetts et al. Org. Lett. 2002, 4, 1363-1365.

El organo-litio  (número de registro de CA 86149-24-8) se puede sintetizar usando la siguiente reacción: número de registro de CA 273-53-0

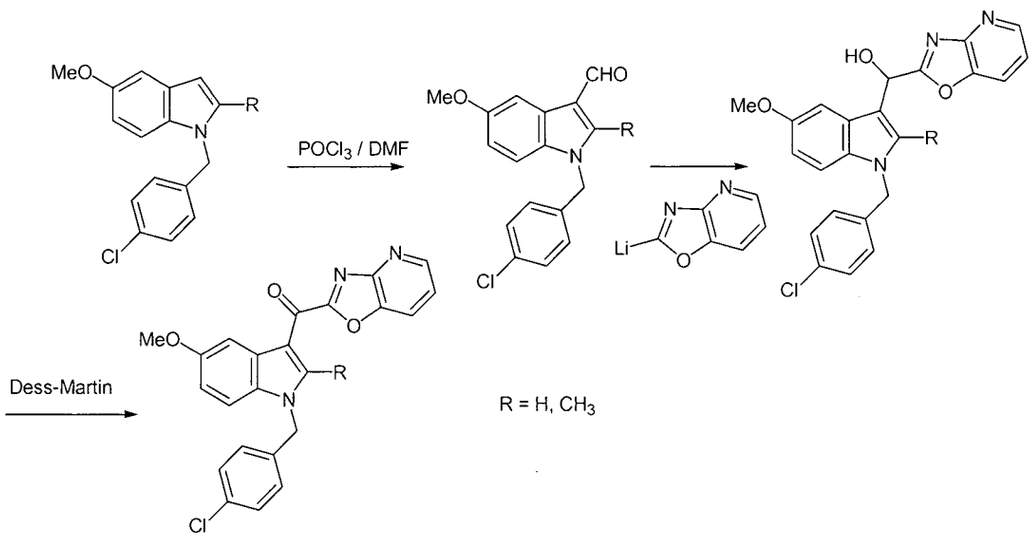


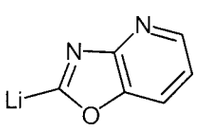
tal como se describió en el Subramanyam y Chang Tetrahedron Letters 2002, 43, 6313-6315. El número de registro de CA 273-53-0 es asequible en comercios (Alfa Aesar, Ward Hill, MA, número de catálogo A17489)

El reactivo de Grignard  (número de registro de CA 126507-53-7) se puede preparar usando los métodos descritos en el documento WO2003087068. A pesar de que, en la mayoría de los casos, se muestra el derivado de organo-litio, tanto el organo-litio y los reactivos de Grignard se pueden preparar y usar de modo similar en el siguiente esquema 5.

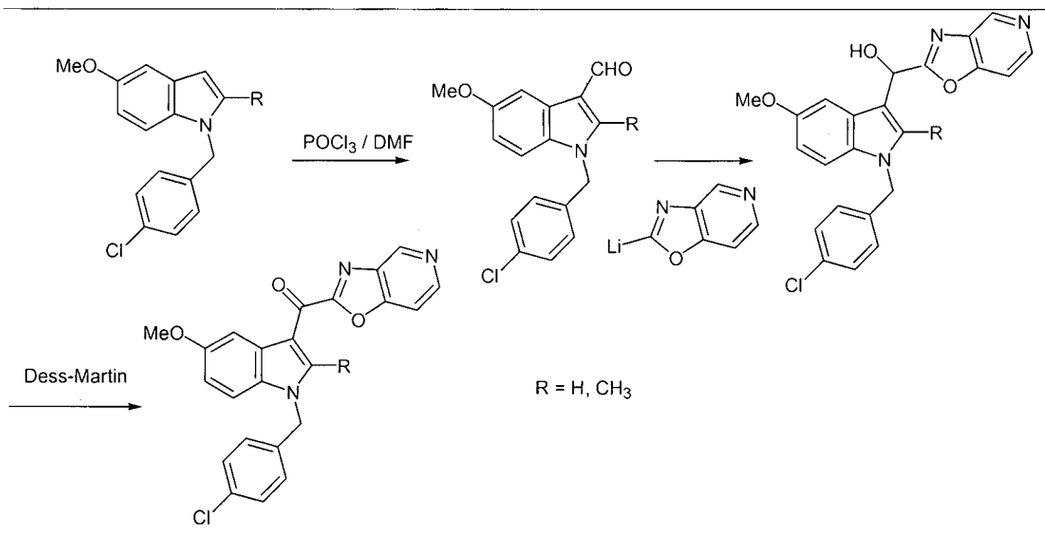


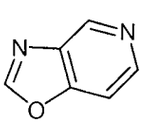
Ver Boger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1849-1856.



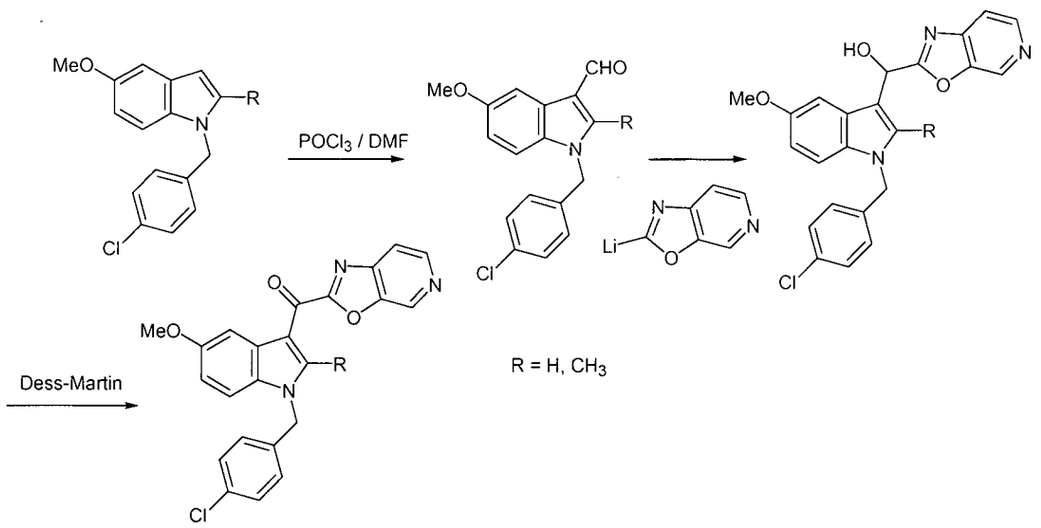

se prepara tal como se describió en el documento WO2003087068.

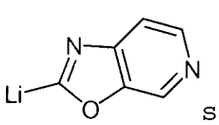
Ver Boger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1849-1856 para el esquema de reacción general.




(número de registro de CA 273-56-3) se puede sintetizar usando los procesos descritos en Katner y Brown Journal of Heterocyclic Chemistry 1990, 27, 563-536 y un

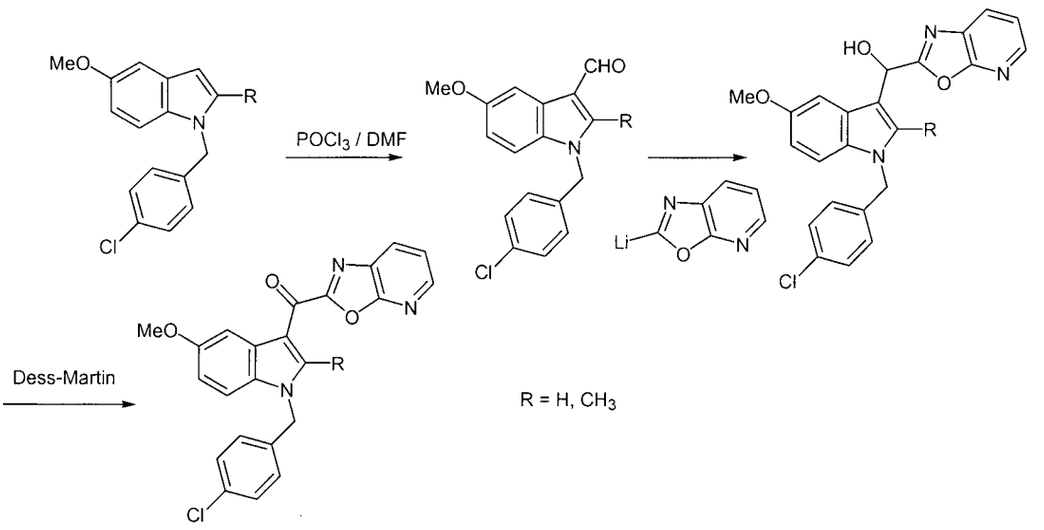
derivado de organo-litio o derivado de Grignard preparado tal como se describió con anterioridad.
Ver Boger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1849-1856 para el esquema de reacción general.

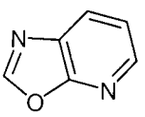


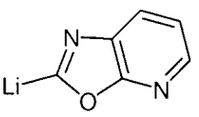


se prepara tal como se describió en el Heuser et al. Tetrahedron Letters 2005, 46, 9001-9004.

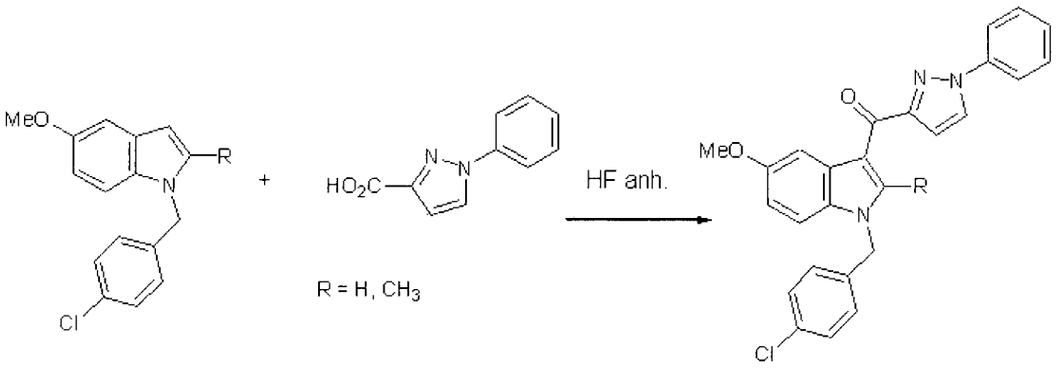
Ver Boger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1849-1856 para el esquema de reacción general.



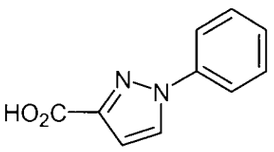

(número de registro de CA 273-62-1) se prepara tal como se describió en el Takahashi y Koshiro, Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1959, 7, 720-725 y el derivado de organo-litio,


se prepara tal como se describió con anterioridad.

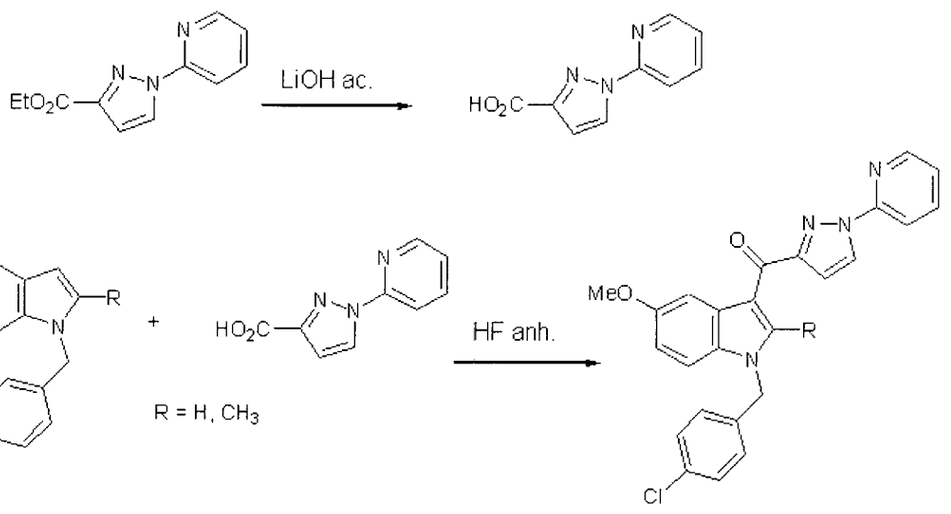
Ver Boger et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1849-1856 para el esquema de reacción general.



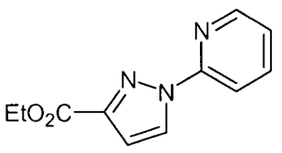
Para mayor información acerca del material de partida



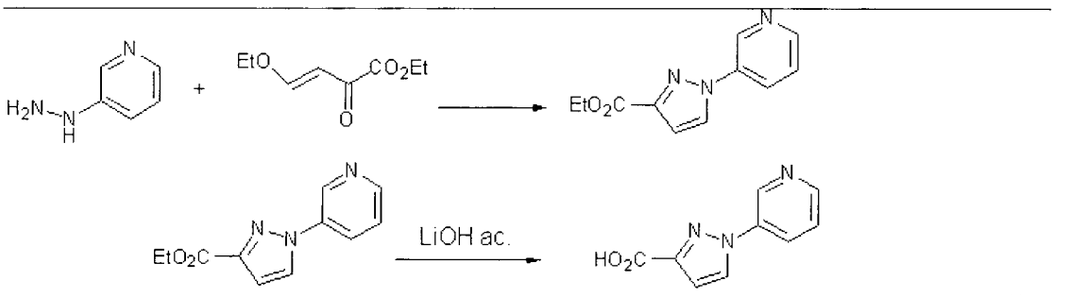
(número de registro de CA 4747-46-0) ver Tabak et al. Tetrahedron 1966, 22, 2703-2710.

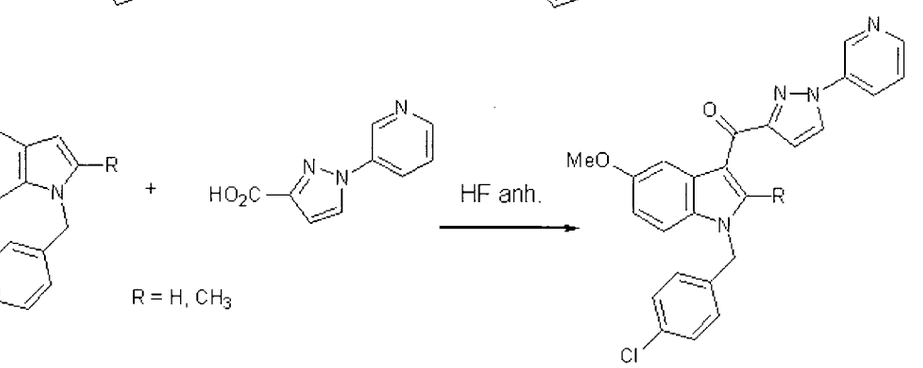


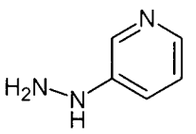
Para mayor información acerca del material de partida



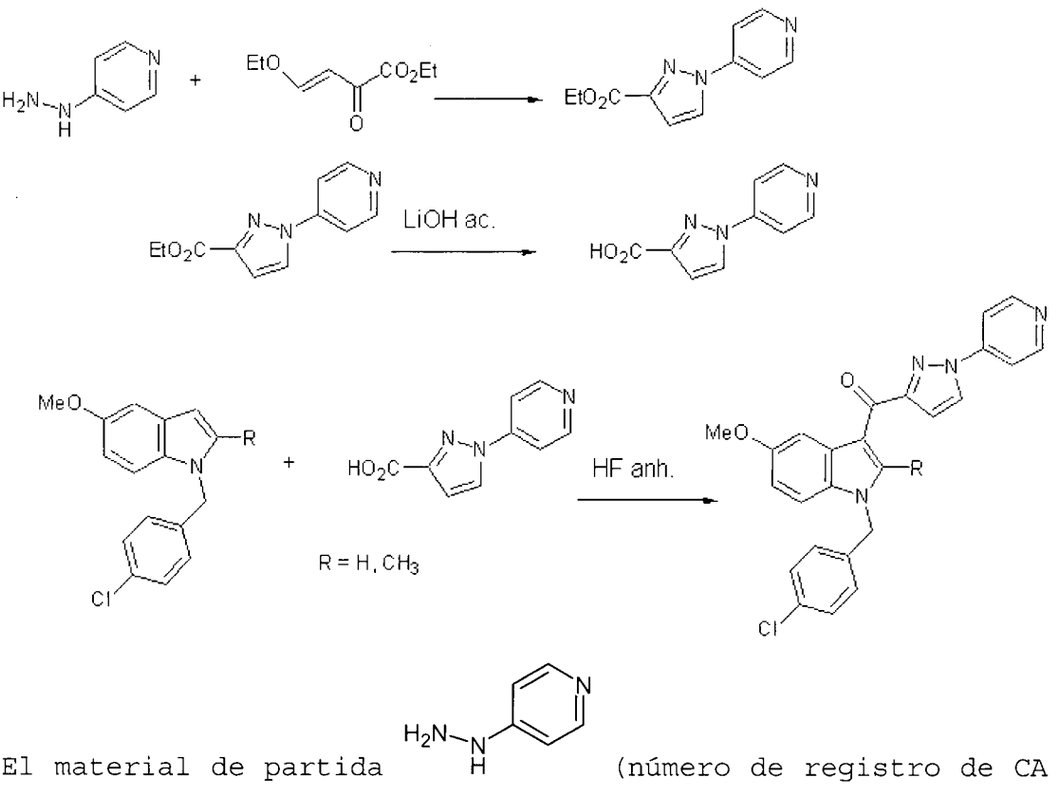
(número de registro de CA 154012-24-5) ver Holzer y Seiringer Journal of Heterocyclic Chemistry 1993, 30, 865-872.



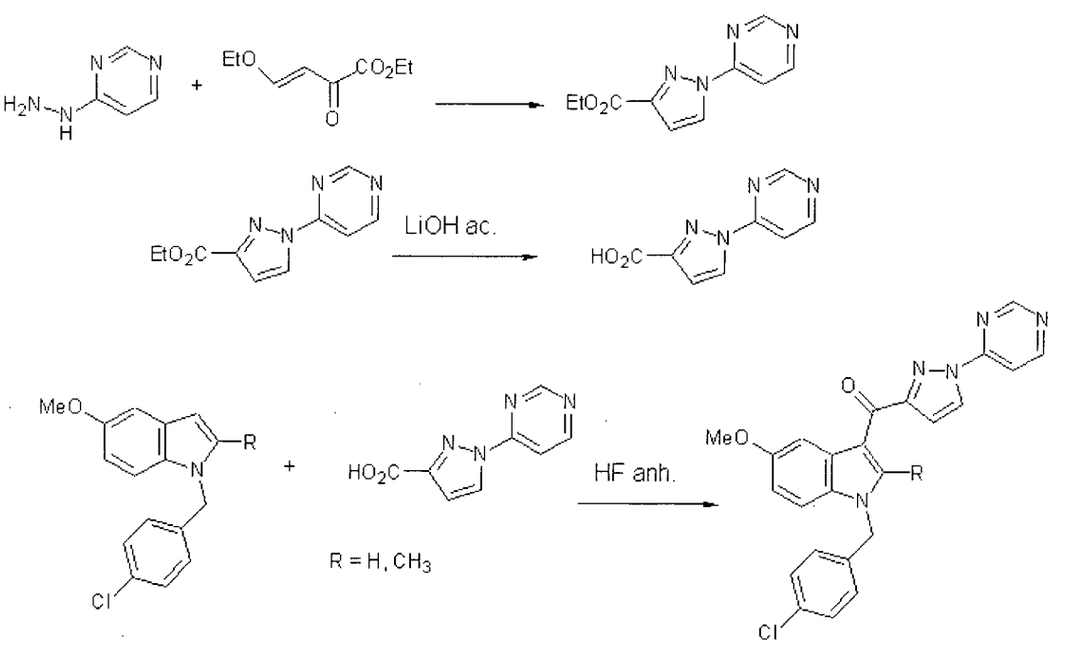


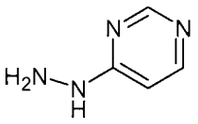


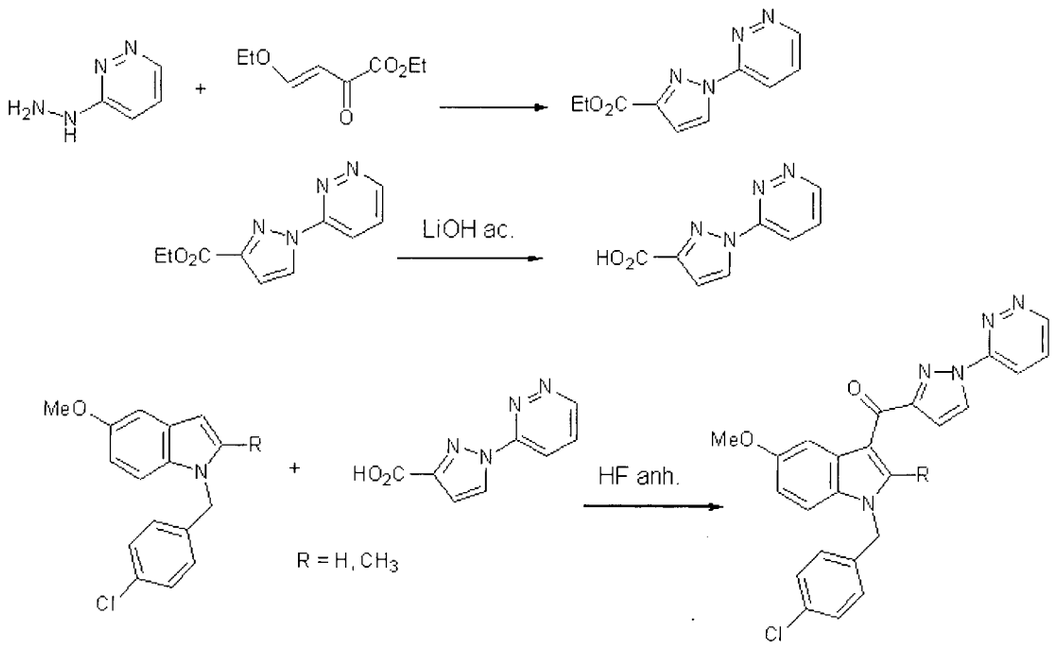
El material de partida (número de registro de CA 42166-50-7) está disponible de Beta Pharma, Inc. (New Haven, CT, número de catálogo 23097)

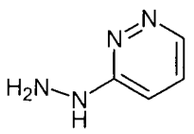


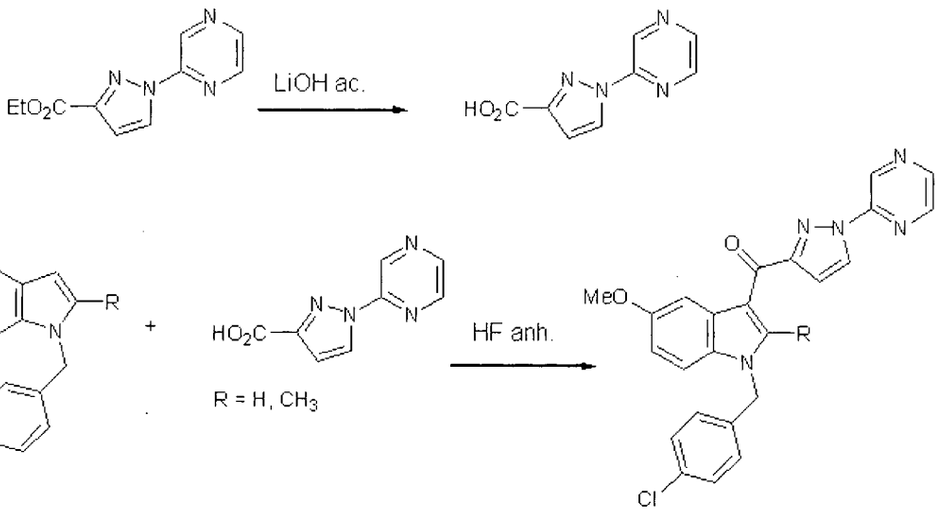
El material de partida (número de registro de CA 20815-52-5) está disponible de Prime Organics, Inc. (Lowell, MA, número de catálogo POI-58-21)



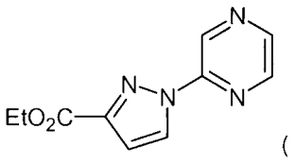
El material de partida  (número de registro de CA 22930-71-8) está disponible de Chemstep (Carbon Blanc, Francia, número de catálogo 19541)



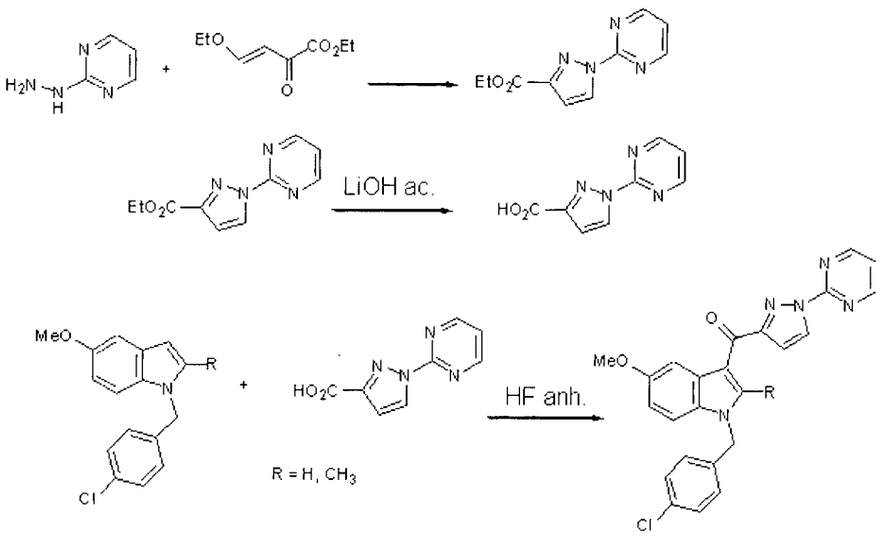
Para mayor información acerca del material de partida  (número de registro de CA 40972-16-5) ver Pinza y Pifferi Farmaco 1994, 49, 683-692.

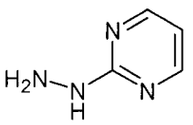


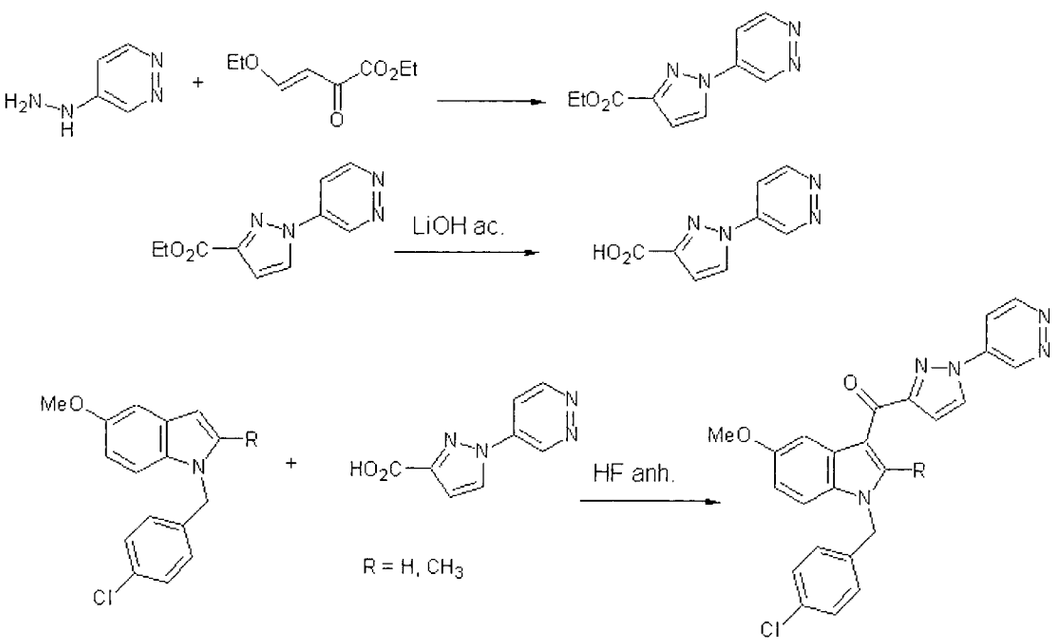
Para mayor información acerca del material de partida

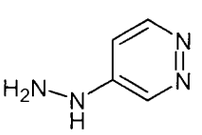


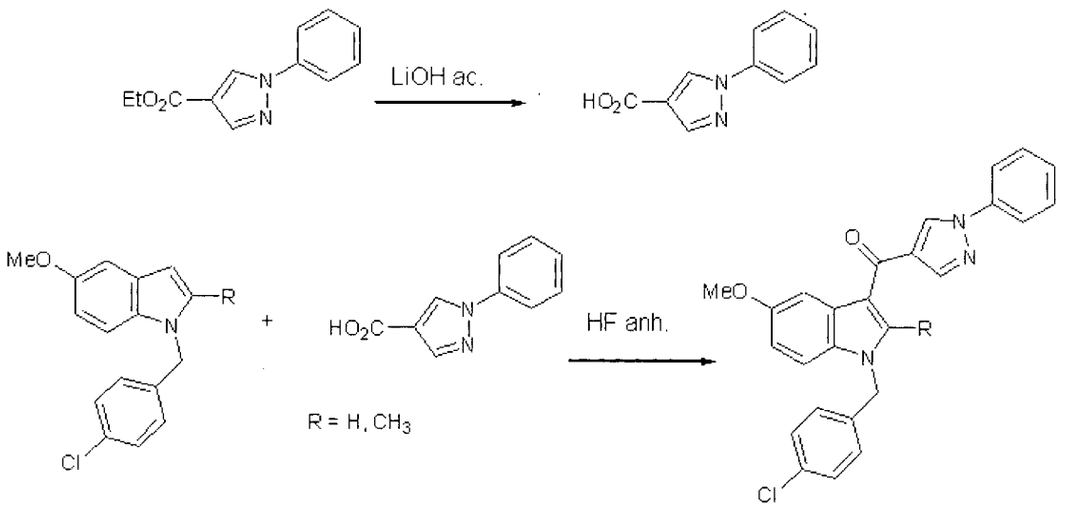
(número de registro de CA 154012-27-8) ver Holzer y Seiringer Journal of Heterocyclic Chemistry 1993, 30, 865-872.



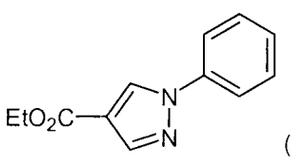
El material de partida  (número de registro de CA 7504-94-1) está disponible de Scientific Exchange, Inc. (Center Ossipee, NH, número de catálogo M-278979)



Para mayor información acerca del material de partida  (número de registro de CA 103394-79-2) ver Schuler y Wiss, E. Archives Internationales de Pharmacodinamie et de Therapie 1960, 128, 431-468.



Para mayor información acerca del material de partida



(número de registro de CA 885-94-9) ver Holzer y Seiringer Journal of Heterocyclic Chemistry 1993, 30, 865-872.

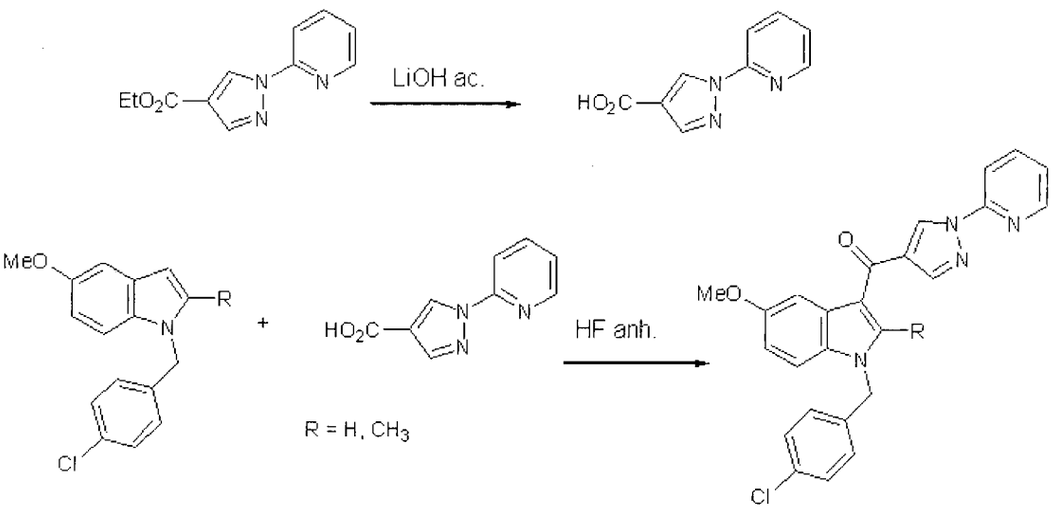
Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

NOV
RG

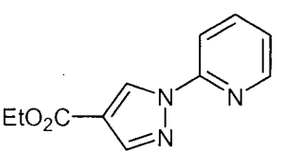
PATENTE DE INVENCION

09/20352

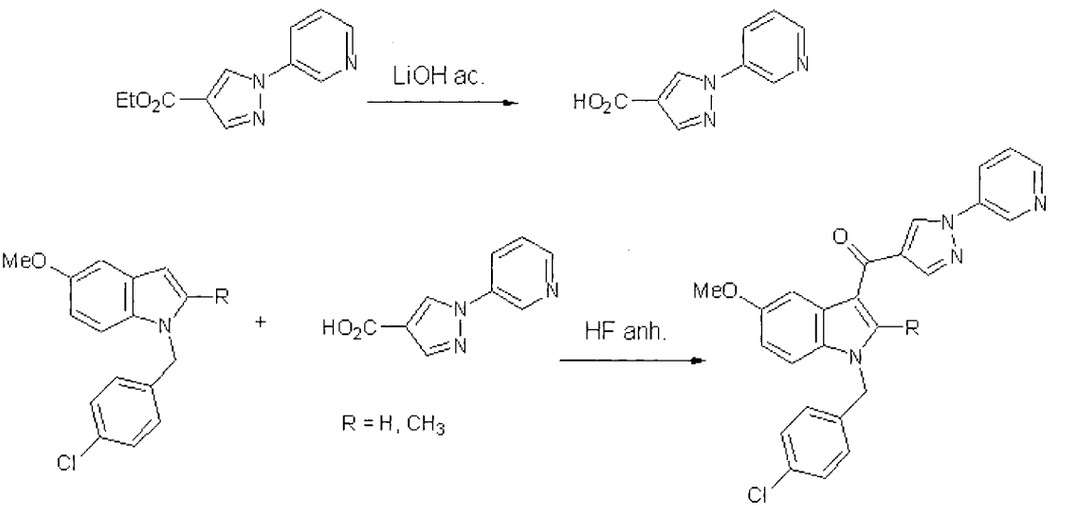
TOMO: 3/4



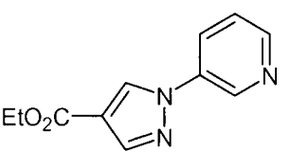
Para mayor información acerca del material de partida



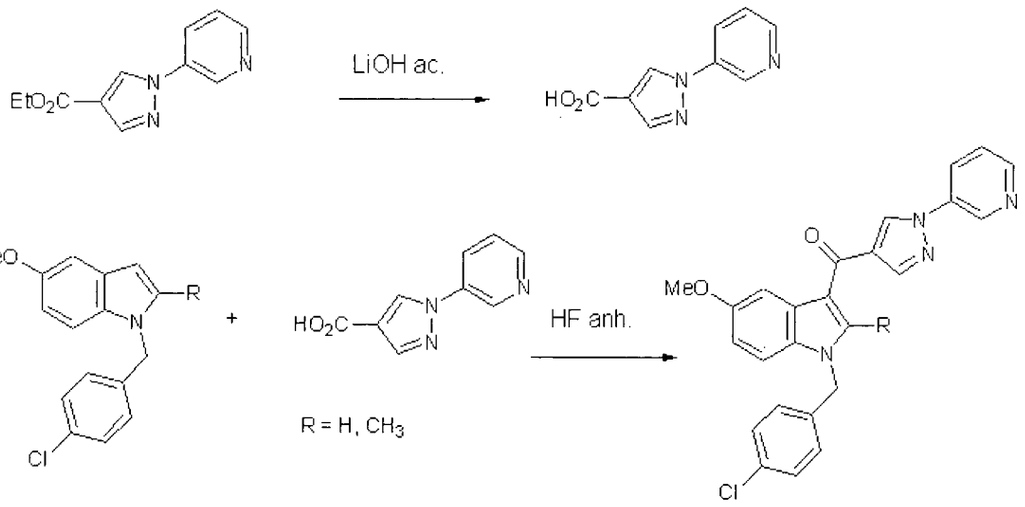
(número de registro de CA 171193-35-4) ver See: Holzer y Schmid Journal of Heterocyclic Chemistry 1995, 32, 1341-1349.

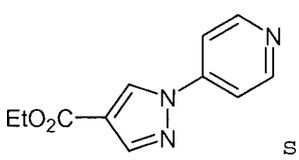


Para mayor información acerca del material de partida

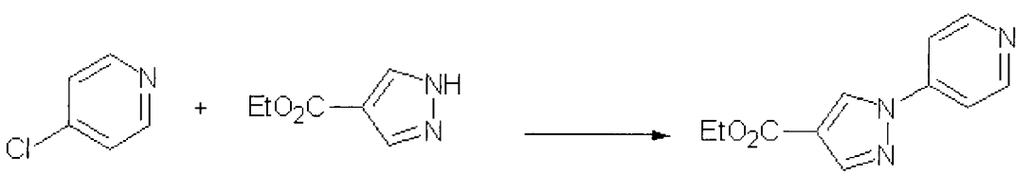


(número de registro de CA 741717-60-2) ver Antilla et al. Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5578-5587.

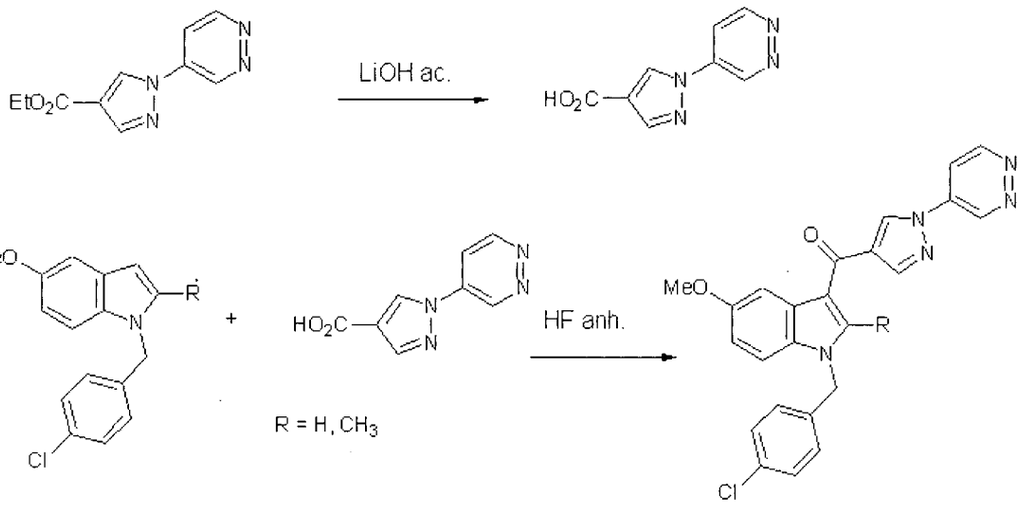


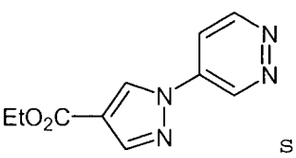
El material de partida  se puede sintetizar from la siguiente reacción:

número de registro de CA 37622-90-5



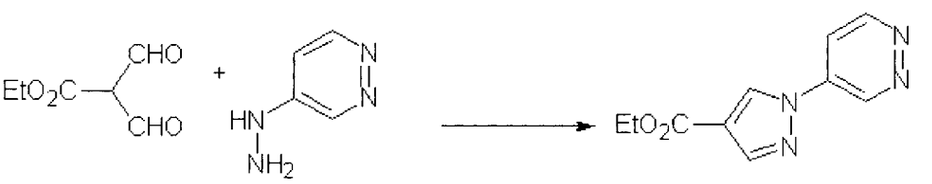
. Ver Antilla et al. Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5578-5587 para mayor información.



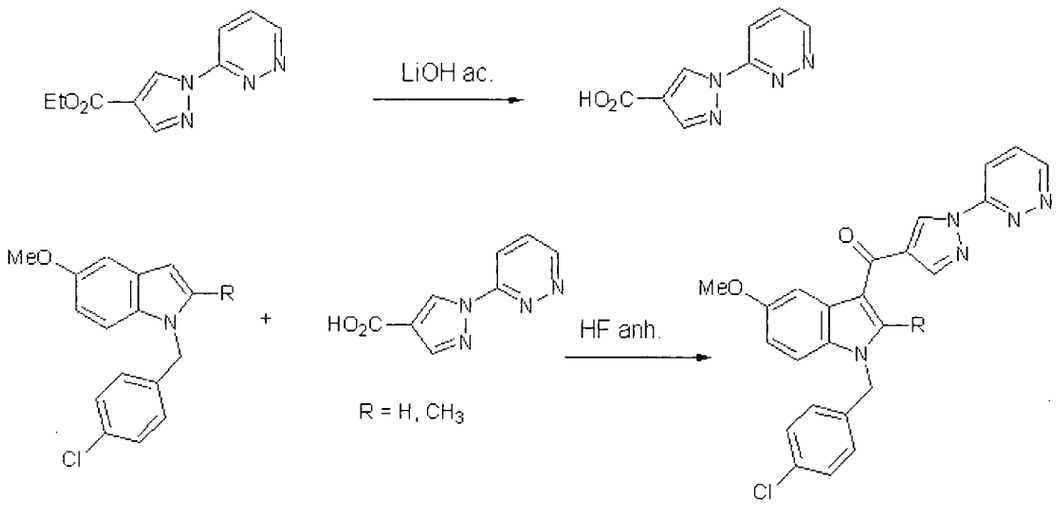
El material de partida  se puede sintetizar from la siguiente reacción:

---

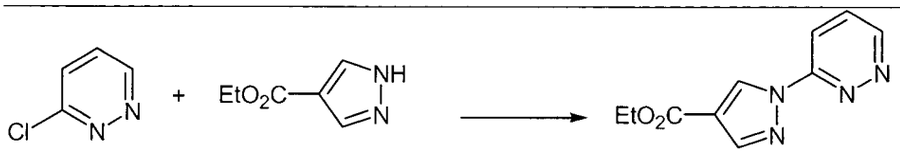
número de registro de CA 103394-79-2



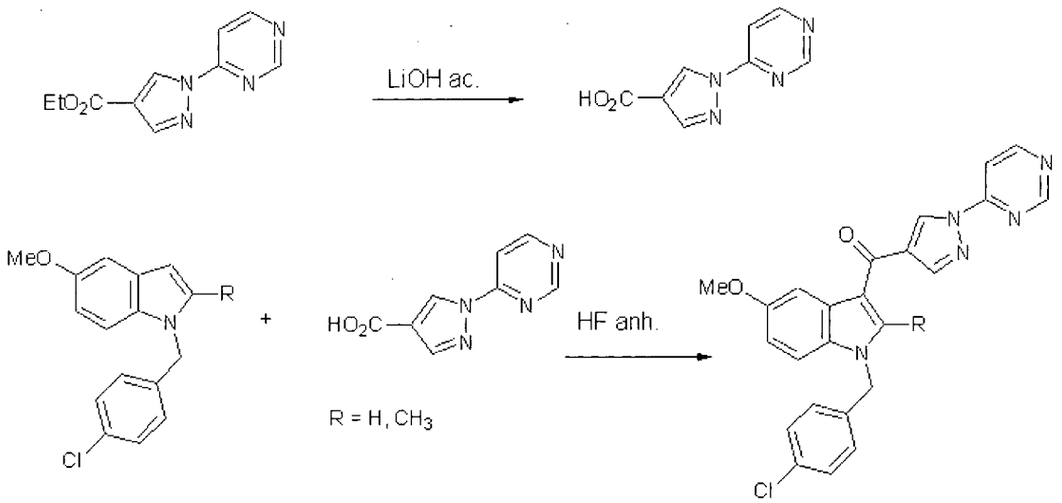
. Ver Schuler et al. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie 1960, 128, 431-468 para mayor información.



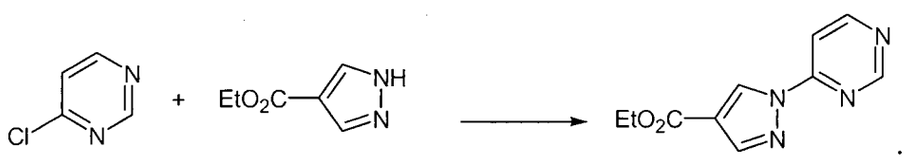
El material de partida se puede sintetizar de la siguiente manera:



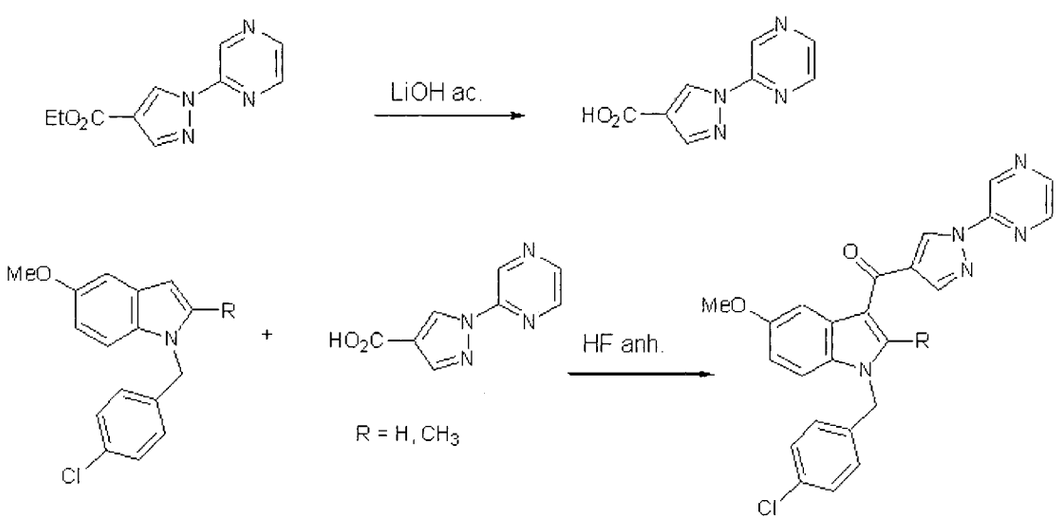
Ver Antilla et al. Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5578-5587 para mayor información.



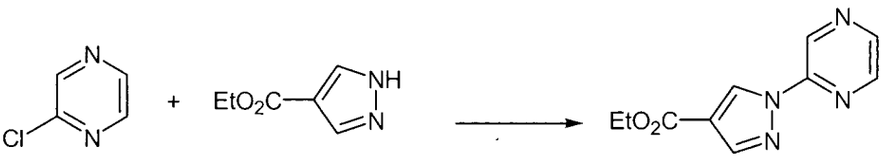
El material de partida se puede sintetizar de la siguiente manera:



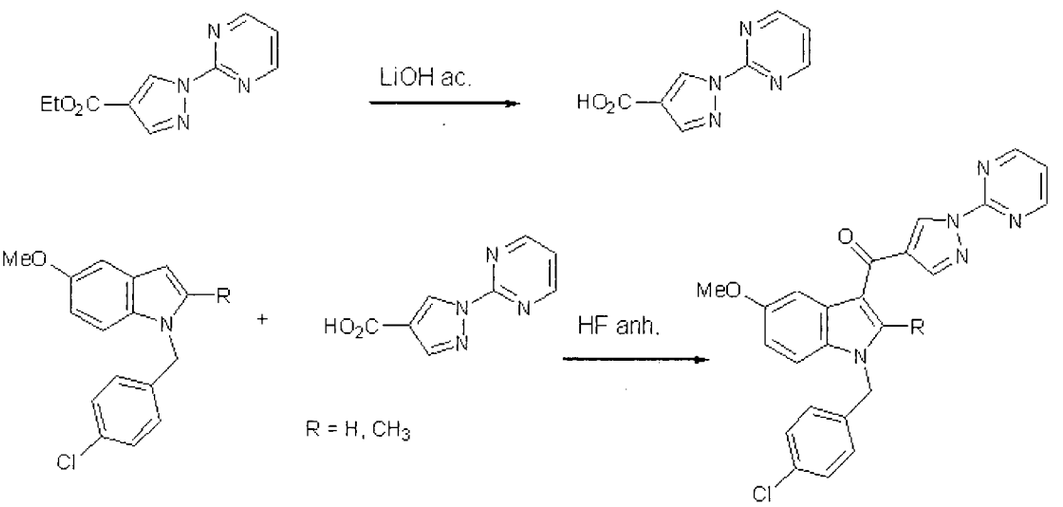
Ver Antilla et al. Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5578-5587 para mayor información.



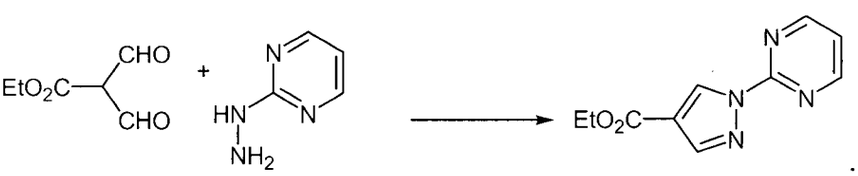
El material de partida se puede sintetizar de la siguiente manera:

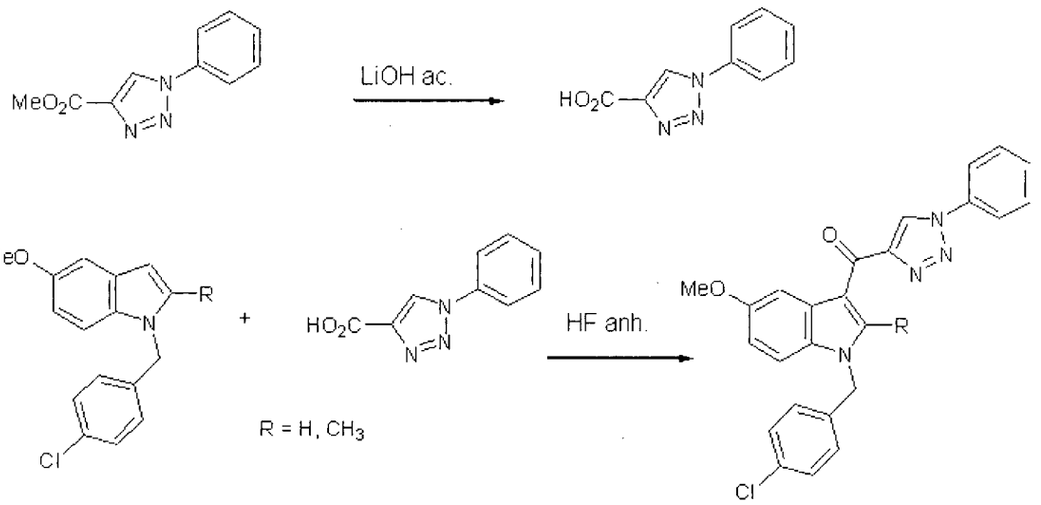


See: Antilla et al. Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 5578-5587 para mayor información.

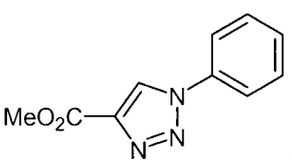


El material de partida se puede sintetizar de la siguiente manera:

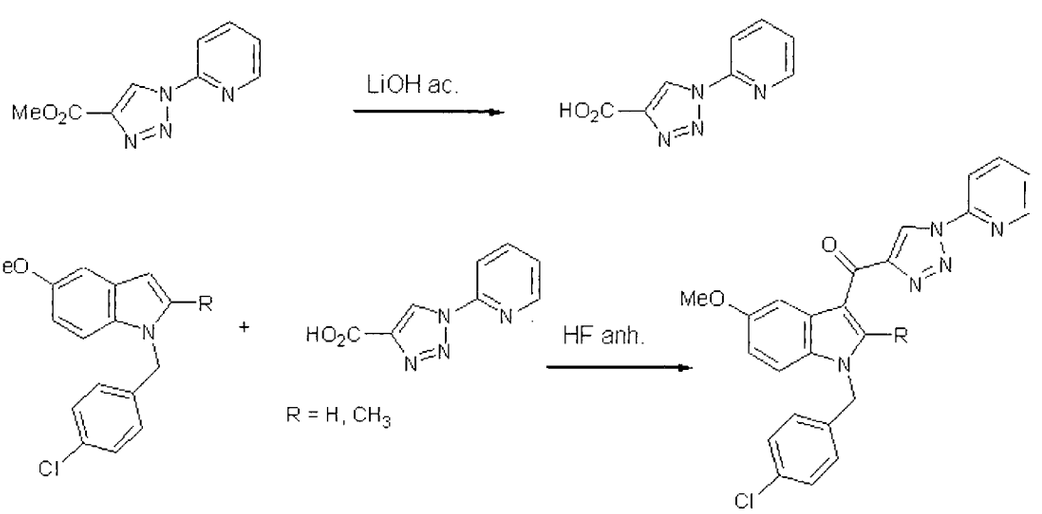




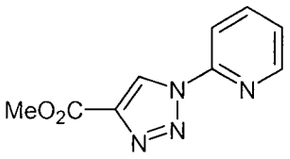
para mayor información on starting material



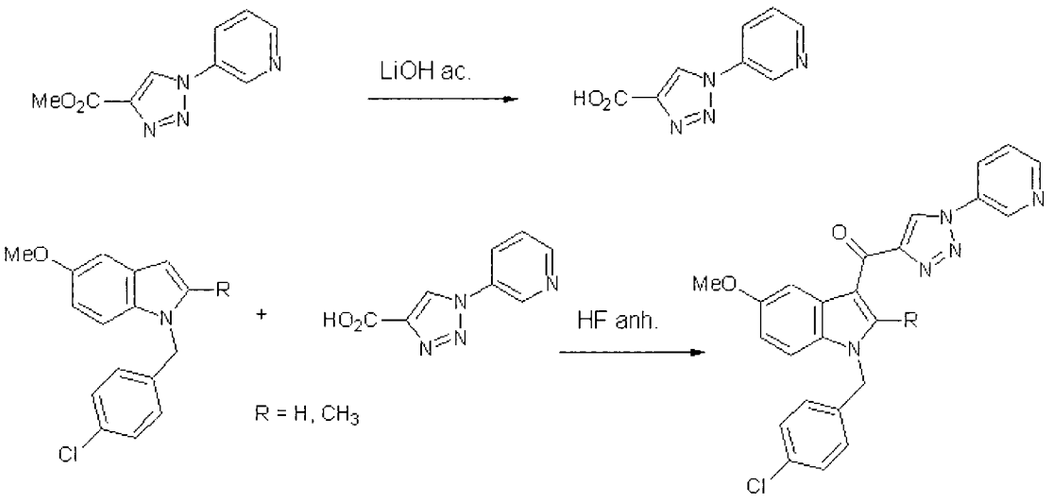
(número de registro de CA 2055-52-9) ver Huisgen et al. Chemische Berichte 1965, 98, 4014-4021 y Fulloon et al. Journal of Organic Chemistry 1996, 61, 1363-1368.



Para mayor información acerca del material de partida

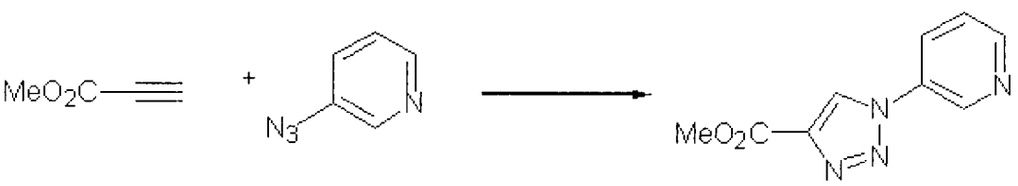


(número de registro de CA 23947-14-0) ver Huisgen et al. Tetrahedron Letters 1969, 30, 2589-2594.

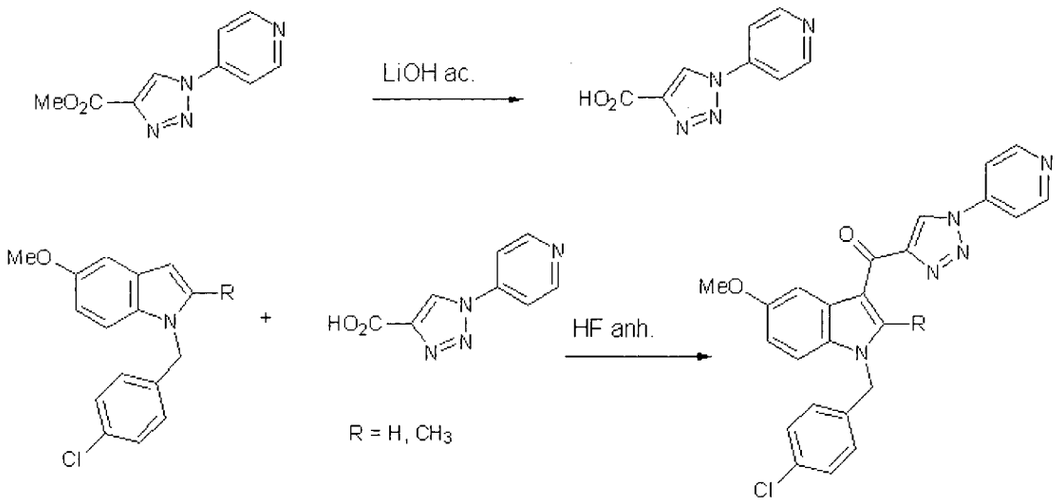


El material de partida se puede sintetizar de la siguiente manera:

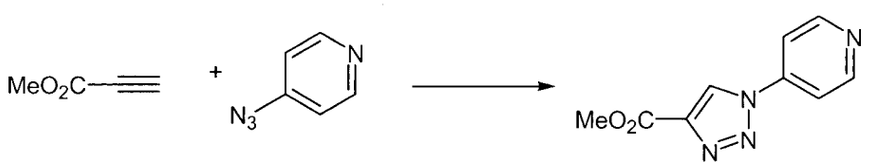
número de registro de CA 10296-29-4

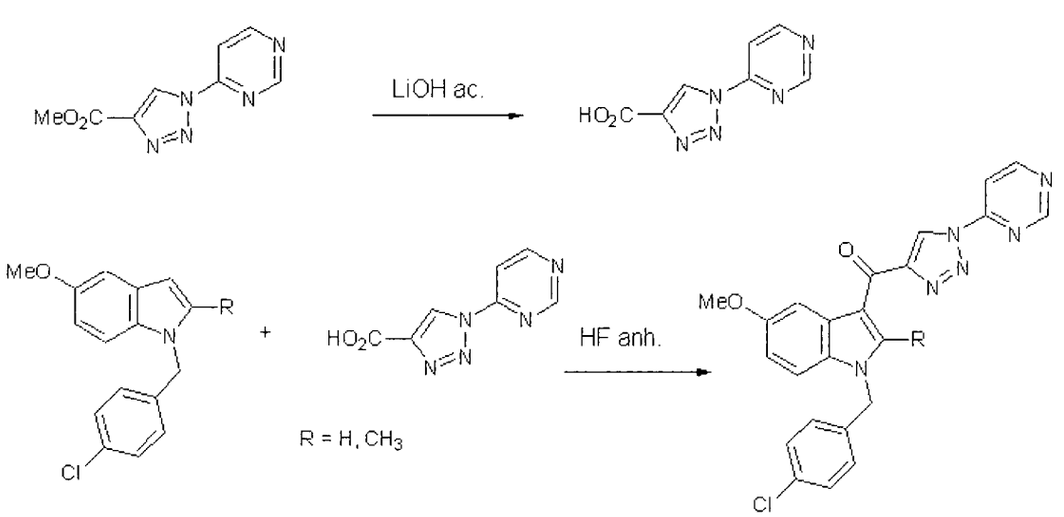


Para mayor información respecto del número de registro de CA 10296-29-4 ver Diall et al. Australian Journal of Chemistry 1996, 49, 761-765.



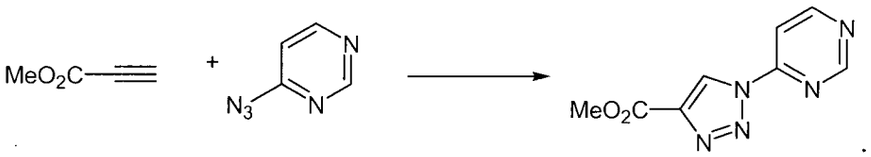
Ver L'abbe y Beenaerts Tetrahedron 1989, 45, 749-756. El material de partida se puede obtener usando la siguiente reacción:

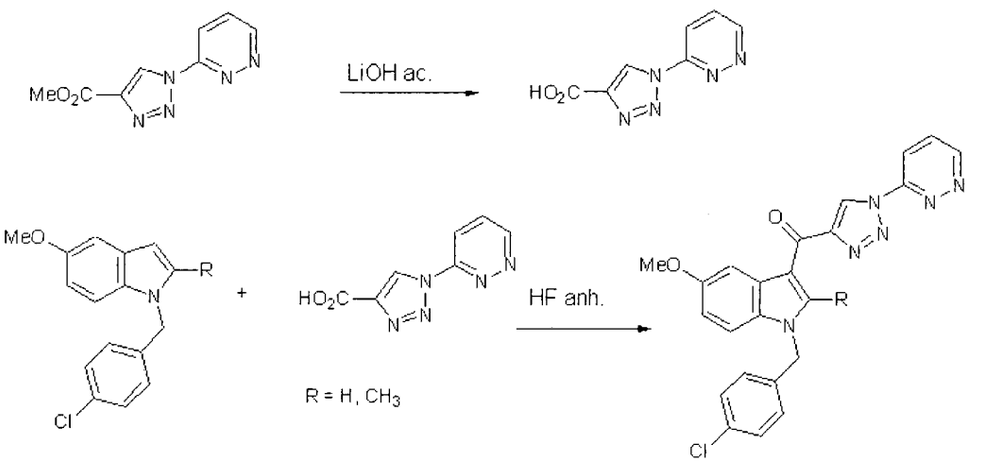




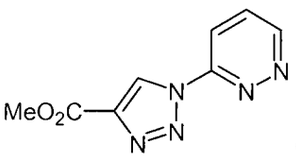
Ver Huisgen, et al. Tetrahedron Letters 1969, 30, 2589-2594.

La siguiente reacción se puede usar para obtener el material de partida:

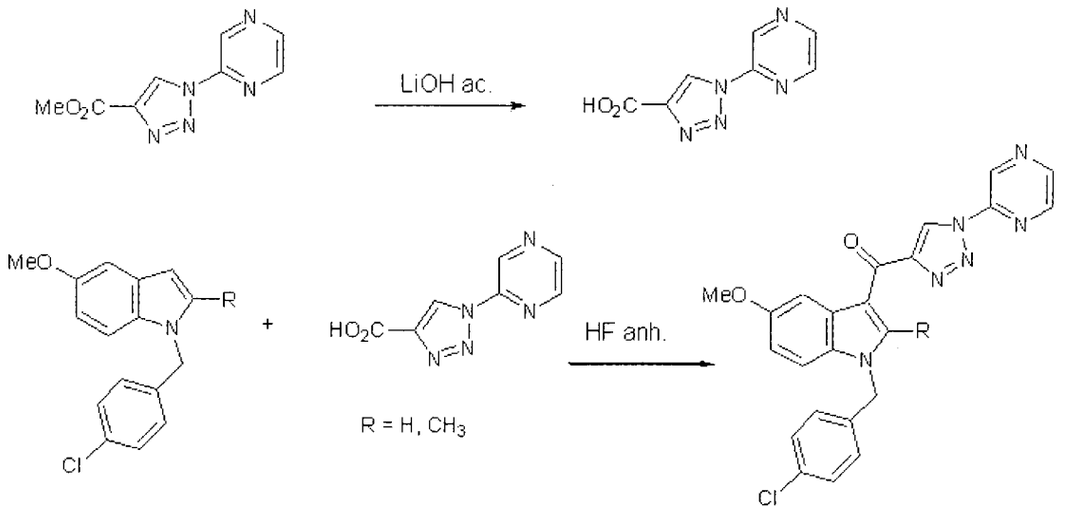




Para mayor información acerca del material de partida

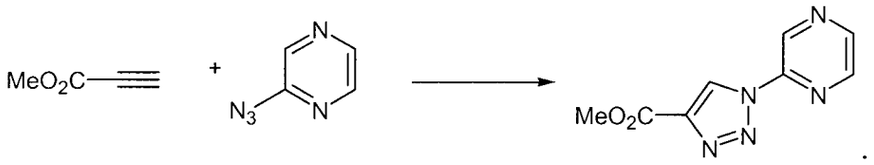


(número de registro de CA 512777-87-6) ver Japelj et al. Journal of Heterocyclic Chemistry 2005, 42, 1167-1173.

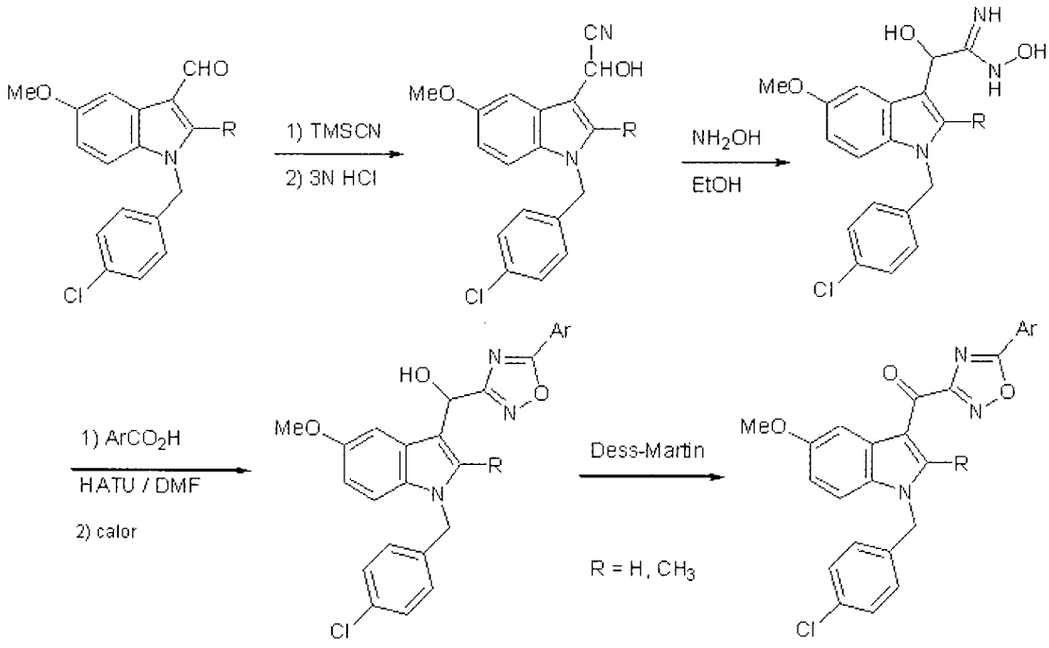


Ver Huisgen et al. Tetrahedron Letters 1969, 30, 2589-2594.

El material de partida se puede obtener por medio de la siguiente reacción:



Método general para la preparación de 1,2,4-oxadiazol que contiene derivados de cetona:



En este esquema, HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio (número de registro de CA 148893-10-1), TMSCN es Me_3SiCN (7677-24-9) y Dess-Martin es peryodinano (número de registro de CA 87413-09-0). También ver Lee et al Biorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4036-4040.

Otras síntesis de utilidad se hallan en Nazare et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4526 -4528 y la publicación de patente WO9303022 (incluyendo las síntesis descritas en los ejemplos 1-428).

ETIQUETAS

Se reconocerá que los compuestos de esta invención pueden existir en formas en las que un isótopo de un átomo en particular puede haber sido reemplazado con un isótopo diferente del mismo átomo. Por ejemplo, "hidrógeno" puede ser ^{1}H, ^{2}H o ^{3}H; "carbono" puede ser ^{12}C, ^{13}C, o ^{14}C; "nitrógeno"

puede ser ^{14}N o ^{15}N; "oxígeno" puede ser ^{16}O, ^{17}O u ^{18}O; y similares. Debe reconocerse que los compuestos de esta invención pueden existir en forma radioetiquetada, es decir, los compuestos pueden contener uno o más átomos que contienen una masa atómica o un número de masa que es diferente de la masa atómica o del número atómico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor, yodo y cloro incluyen ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{18}F, ^{32}P, ^{33}P, ^{125}I y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos que contienen estos radioisótopos y/o otros radioisótopos de otros átomos se hallan dentro de los alcances de esta invención. Los radioisótopos tritiados, es decir ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren particularmente por la facilidad de su preparación y por ser fácilmente detectables. En términos generales, los compuestos radioetiquetados descritos en la presente y las prodrogas (o profármacos) de los mismos pueden prepararse mediante métodos bien conocidos de las personas con pericia en la especialidad. Tales compuestos radioetiquetados pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos revelados en los Ejemplos y en los Esquemas mediante la sustitución de un reactivo no radioetiquetado fácilmente obtenible, de manera de obtener un reactivo radioetiquetado.

Las etiquetas pueden ser etiquetas primarias (en donde la etiqueta comprende un elemento que se detecta directamente) o etiquetas secundarias (en las que la etiqueta detectada se liga a una etiqueta primaria, por ejemplo, como es usual en el etiquetado inmunológico). Puede encontrarse una introducción a las etiquetas, a procedimientos de etiquetado y a la detección de etiquetas, en: Introduction to Immunocytochemistry, (2d ed.) Polak and Van Noorden, Springer Verlag, N. Y. (1997) y en: Handbook of Fluorescent Probes and

Research Chemicals, Haugland (1996), que es un manual y catálogo combinado publicado por Molecular Probes, Inc., Eugene, Oreg. Las etiquetas primarias y secundarias pueden incluir elementos no detectados así como elementos detectados. Las etiquetas primarias y secundarias útiles en la presente invención pueden incluir etiquetas espectrales, las cuales pueden incluir etiquetas fluorescentes tales como tintes (por ejemplo, fluoresceína y sus derivados tales como isotiocianato de fluoresceína y Oregon Verde™, rodamina y sus derivados (por ejemplo, Texas Red, isotiocianato de tetrametilrodamina (TRITC, isotiocianato de tetrametilrodamina, etc.), digoxigenina, biotina, ficoeritrina, AMCA, CyDyes™ y similares), radioetiquetas (lo que incluye las radioetiquetas mencionadas), enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, etc.) etiquetas calorimétricas espectrales tales como pellets de vidrio o material plástico con oro o coloreado coloidal (por ejemplo, poliestireno, polipropileno, látex, etc.). La etiqueta puede acoplarse directa o indirectamente a los compuestos descritos en la presente de acuerdo con métodos bien conocidos en la especialidad. Como se indicó en lo que precede, es posible reutilizar una amplia variedad de etiquetas, dependiendo la elección de la etiqueta de sensibilidad requerida, facilidad de conjugación con el compuesto, requerimientos en cuanto a la estabilidad, instrumentación disponible, y de las provisiones para el descarte. En términos generales, se adapta un detector que supervise la interacción entre la proteína y el agente inhibidor, adaptado a la etiqueta particular que se está utilizando. Los detectores típicos incluyen: espectrofotómetros, fototubos y fotodiodos, microscopios, contadores de centelleo, cámaras, película y similares, así como combinaciones de ellos. Los ejemplos de detectores

adecuados se encuentran ampliamente disponibles de una variedad de fuentes comerciales conocidas de las personas con pericia en la especialidad.

Los ejemplos, no limitantes, de etiquetas incluyen aquellos que utilizan: 1) quimioluminiscencia (con el uso de peroxidasa de rábano picante o de fosfatasa alcalina con sustratos que producen fotones como productos de descomposición), habiendo kits (equipos transportables) comercializados por ejemplo por Molecular Probes, Amersham, Boehringer-Mannheim, y Life Technologies/Gibco BRL; 2) producción de color (utilizándose tanto peroxidasa de rábano picante como fosfatasa alcalina con substratos que producen un precipitado de color) (kits comercializados por Life Technologies/Gibco BRL, y Boehringer-Mannheim); 3) fluorescencia, por ejemplo mediante el uso de Cy-5 (Amersham), fluoresceína, y otros rótulos fluorescentes); y 4) radioactividad. Otros métodos para el etiquetado y detección serán fácilmente evidentes para la persona con pericia en la especialidad.

En una forma de realización, la etiqueta es una etiqueta fluorescente. Las etiquetas fluorescentes tienen la ventaja de requerir menos precauciones en su manipuleo, y se prestan a técnicas de visualización de alto caudal pasante (el análisis óptico incluye la digitalización de la imagen para su análisis en un sistema integrado que comprende una computadora). Las etiquetas preferidas se caracterizan típicamente por uno o más de los siguientes: elevada sensibilidad, elevada estabilidad, bajo segundo plano, baja sensibilidad ambiental y elevado carácter específico en el etiquetado. Las partes fluorescentes, que se incorporan en las etiquetas de la invención, son por lo general conocidas,

e incluyen Texas Red, digoxigenina, biotina, 1- y 2-aminonaftaleno, p,p'-diaminostilbenes, pirenos, sales cuaternarias de fenantridina, 9-aminoacridinas, p,p'-diaminobenzofenona, iminas, antracenos, oxacarbocianina, merocianina, 3-aminoequilenina, perileno, bis-benzoxazol, bis-p-oxazolil benzeno, 1,2-benzofenazina, retinol, sales de bis-3-aminopiridinio, hellebrigenina, tetraciclina, esterofenol, bencimidazolilfenilamina, 2-oxo-3-cromeno, indol, xanteno, 7-hidroxicumarina, fenoxazina, calicilato, estrofantidina, porforinas, triarilmetanos, flavina y muchos otros. Muchos rótulos fluorescentes se hallan disponibles por ser comercializados por la compañía química SIGMA (St Louis, MO), Molecular Probes, R&D systems (Minneapolis, MN), Pharmacia LKB Biotechnology (Piscataway, N. J.), CLONTECH Laboratories, Inc. (Palo Alto, CA), Chem Genes Corp., Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Glen Research, Inc., GIBCO BRL Life Technologies, Inc. (Gaithersberg, MD), Fluka ChemicaBiochemika Analytika (Fluka Chemie AG, Buchs, Switzerland), y Applied Biosystems (Foster City, CA), así como por muchas otras fuentes comerciales conocidas de las personas con pericia en la especialidad.

Las etiquetas pueden estar enlazadas de manera covalente a los compuestos descritos en la presente mediante un grupo de atadura. El grupo de atadura puede ser cualquier parte capaz de ligarse de manera covalente a los compuestos y a las etiquetas. Los grupos preferidos son alquenileno, alquinileno o alquinileno, sustituidos o sin sustituir, de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos particularmente preferidos son alquinilenos sin sustituir.

MÉTODOS PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD *IN VITRO* e *IN VIVO*

ENSAYOS RELACIONADOS CON COX

Inhibición COX-1 y COX-2: Ensayos con enzima purificada

La actividad inhibidora *in vitro* de COX-1 y COX-2, de los compuestos descritos en la presente puede medirse mediante un kit de ensayo comercializado por Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Dado que el COX-1 y el COX-2 convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H_2 (PGH_2), es posible evaluar la actividad inhibidora de un compuesto de ensayo mediante la medición del efecto del compuesto sobre la producción de PGH_2 en la presencia de enzima COX-1 purificada y en la presencia de enzima COX-2 purificada. En este ensayo, es posible medir la producción de PGH_2 mediante la reducción de PGH_2 a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) con $SnCl_2$ y seguidamente se detecta la $PGF_{2\alpha}$ mediante inmunoensayo de enzimas (EIA) para lo cual se utiliza un anticuerpo adecuado. La Figura 1, Figura 3, Figura 5 y Figura 6, proveen los datos de actividad para determinados compuestos ensayados para establecer la inhibición por Cox-1 y Cox-2 mediante el uso de los ensayos de enzima Cox-1 y Cox-2 purificados.

Inhibición de COX-1 y COX-2: Ensayo con sangre humana entera

También es posible utilizar un ensayo con sangre humana entera para medir la actividad inhibidora de cada compuesto sobre el COX-1 y COX-2. En pocas palabras, se extraen muestras de sangre humana entera de 3-6 voluntarios saludables que no habían consumido NSAIDS durante las dos semanas anteriores. Para medir la actividad del COX-2 en la sangre entera, se combinan 100 μl de sangre entera con una alícuota de 2 μl de compuesto de ensayo en vehículo o

vehículo solamente, y se somete a incubación durante 1 hora a 37 °C tal como se describe en: Berg et al. (1999 *Inflamm. Res.* 48, 369-379). Se aísla el suero de la muestra por centrifugación a 12,000 g durante 5 minutos a 4 °C y seguidamente se ensaya para determinar los niveles de tromboxano B2 (TXB2) mediante el uso de un ensayo ELISA (por ejemplo, Cayman EIA Kit, Catálogo Número 519031). Para medir la actividad de COX-2 en sangre entera, se combinan 100 µl de sangre entera heparinizada con una alícuota de 1 µl de 10 mg/mL de LPS (lipopolisacárido) y una alícuota de 2 µl de compuesto de ensayo en vehículo o vehículo solamente, y se somete a incubación durante 24 horas a 37 °C como se describe en: Berg et al. (*supra*). Se aísla el suero de la muestra mediante centrifugación a 12,000 g durante 5 minutos a 4 °C y se ensaya para determinar la presencia de prostaglandina E_2 (PGE_2) mediante el uso de un ensayo ELISA por ejemplo, Cayman EIA Kit, Número de Catálogo 514010). La Figura 3 y la Figura 6 proveen datos de la actividad para determinados compuestos ensayados a efectos de establecer la inhibición de Cox-1 y Cox-2 mediante el uso de los ensayos de Cox-1 y Cox-2 en sangre humana entera.

En los ensayos de Cox-1 y Cox-2, se utilizó ácido 1-(4-clorobenzoíl)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético (indometacina), un inhibidor no selectivo de Cox, como control. Los inhibidores de Cox-2 selectivos, 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]bencén sulfonamida (Celecoxib), 4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)benzensulfonamida (valdecoxib), y 4-[4-(metilsulfonil) fenil]-3-fenilfuran-2(5H)-ona (rofecoxib)también se utilizaron como controles.

ENSAYOS RELACIONADOS CON FAAH

Inhibición de FAAH: Ensayos con células humanas enteras y ensayos con cerebro de rata homogeneizado.

La capacidad de los compuestos para inhibir el FAAH, puede medirse en células humanas enteras y en el cerebro de roedor homogeneizados, como se describe en la presente.

PREPARACIÓN DE FAAR MEMBRANA DE CEREBRO DE RATA, HOMOGENEIZADO

Unas ratas adultas (cepa Charles River CD, hembras, 200 g) se anestesian con isofluorano y se las decapita rápidamente, respectivamente. Se retira rápidamente cada cerebro y se lo enfría rápidamente en tubos (a razón de 3 cerebros por tubo) sobre hielo. Se añade 25 mL de "tampón de homogenización" (tampón HEPES 20 mM, pH 7,0, con $MgCl_2$ 1 nM) a de 15 a 20 g de cerebro. Los cerebros se homogenizan sobre hielo durante 1 minuto mediante el uso de un homogeneizador Omni GLH (Omni International, Marietta, Georgia). Los materiales homogeneizados se transfieren a tres tubos de centrifugadora y se centrifugan a 36.500 g durante 20 minutos a 4 °C. Se descarta el material sobrenadante y se resuspende cada pella en 25 mL de "tampón de homogenización". El material re-suspendido se centrifuga nuevamente (36.500 g, durante 20 minutos a 4 °C). Las pellets se combinan por resuspensión en 10 mL de "tampón de homogenización", y se someten a incubación en un baño de agua a 37 °C durante 15 minutos. Seguidamente se colocan los tubos sobre hielo durante 5 minutos, seguido por centrifugación a 36.500 g durante 20 minutos a 4 °C. Se desecha el material sobrenadante y a continuación se resuspenden los pellets de membrana en 40 mL de "tampón de resuspensión" (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene EDTA 1 mM EDTA y $MgCl_2$) 3

mM). Se lleva a cabo un ensayo de enzima Bradford para determinar la concentración de la proteína. La proteína se divide en alícuotas en criotubos de tapa atornillada que contienen 400 µL, se congela instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacena a -80 °C hasta su uso para el ensayo. Puede utilizarse un protocolo similar para obtener homogeneizados de membrana de cerebro a partir de ratones.

Preparación de FAAH membrana de cerebro humano homogeneizado

Se obtienen aproximadamente 10 g de tejido de corteza de cerebro humano (por ejemplo, provisto por Analytical Biological Services (ABS), Inc. (Wilmington, DE)). Se descongela el tejido de cerebro, y se lo transfiere a un gran mortero de material cerámico sobre hielo. 50 mL de "tampón de homogeneización" a la temperatura del hielo (tampón HEPES 20 mM, pH 7,0, con $MgCl_2$) se añaden al mortero, y se homogeneiza el tejido mediante un pisón. Se centrífuga el material homogeneizado a 36.500 g durante 20 minutos a 4 °C. Se desechan los materiales sobrenadantes, y se resuspenden los pellets en "tampón de homogeneización", y se centrífuga como anteriormente. Los materiales sobrenadantes se desechan nuevamente, y se suspenden nuevamente los pellets en 30 mL de tampón de homogeneización, y se las somete a incubación en un baño de agua a 37 °C durante 20 minutos. A continuación se centrifuga el material homogeneizando, como anteriormente. El material sobrenadante se descarta, y los pellets de membrana se resuspenden en 30 ml de "tampón de resuspensión" (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene EDTA 1 mM EDTA y $MgCl_2$ 3 mM). Se lleva a cabo un ensayo de proteína de Bradford para determinar la concentración de la proteína. Se suspende la proteína en alícuotas en criotubos de tapa atornillada, cada

uno de los cuales contiene aproximadamente 200 µL, se congela instantáneamente en nitrógeno líquido, y se almacena a -80 °C hasta su uso en el ensayo.

Preparación de material homogeneizado de membranas de células de carcinoma humano de FAAH (HCM)

Se obtienen células MCF7 de carcinoma epitelial de pecho humano provistas por la American Type Culture Collection(ATCC Number HTB-22, Manassas, VA) y se las cultiva esencialmente como se describe en: ATCC. En pocas palabras, se cultivan las células en un medio Eagle's Minimum Essential Medium (Catálogo de ATCC N.° 30-2003) suplementado con L-glutamina 4 mM, 10 % de volumen final de suero bovino fetal (Catálogo ATCC no. 30-2020), e insulina recombinante humana 0.1 mg/mL (Sigma, St. Louis, MO). Las células se cultivan en dióxido de carbono al 5% en el aire. Cuando las células han alcanzado aproximadamente el 80% de la confluencia con la solución salina balanceada de Hanks (Catálogo de ATCC N.° 30-2213), se rascan de manera de suspenderlas y se reúnen por centrifugación en una centrifugadora clínica a temperatura ambiente. A continuación se lavan los pellets de células y se las congela instantáneamente en un baño de hielo seco y etanol, y se almacena a -80 °C. Las pellets de células se descongelan, y se añade 25 mL de tampón de homogeneización. Los homogeneizados de células MCF7 se preparan seguidamente como anteriormente descrito para los homogeneizados de cerebro de rata. Se lleva a cabo un ensayo de proteínas según Bradford para determinar la concentración de la proteína. La proteína se divide en alícuotas en criotubos de tapa atornillada, cada uno de los cuales contiene aproximadamente 200 µL, se congela instantáneamente en nitrógeno líquido y se

almacena a -80 °C hasta su uso en el ensayo.

Determinación de la actividad de FAAH

Se ensayó la actividad de FAAH en los respectivos materiales homogeneizados (cerebro de rata, cerebro humano, o MCF7 de células de carcinoma de pecho humano) mediante el uso de una modificación del método de Omeir et al. (1995 Life Sci 56:1999) y Fowler et al. (1997 J. Pharmacol Exp Ther 283:729). Para el ensayo de FAAH en los homogeneizados de membrana de cerebro de rata (RBM), se mezclan homogeneizados de RBM (7 µg de proteína en un volumen final de 20 µl de Tris 10 mM pH 6,5), con 180 µl de una mezcla de los siguientes: anandamida no etiquetada 2,0 mM; anandamida radioetiquetada 0,03 uCi [etanolamina 1-^{3}H] (40-60 Ci/mmol, número de producto ART-626, American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO), 1 mg/mL de albúmina de suero bovino (BSA exento de ácidos grasos, apto para electroforesis, Sigma, St. Louis, MO), Tris-HCl 10 mM (pH 6.5), y EDTA 1 mM en la presencia y ausencia de compuestos de ensayo (el vehículo es DMSO con una concentración final de 1%) y se somete a incubación durante 10 minutos a 37 °C. Las muestras se colocan sobre hielo para terminar las reacciones. Se separan el producto ^{3}H-etanol y el substrato de ^{3}H-anandamida que ha quedado sin reaccionar, como sigue: (1) mediante el uso de extracción por cloroformo/metanol, o (2) haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio que contiene carbón activado. Se extraen las muestras con cloroformo/metanol mediante la adición de 0,4 mL de cloroformo/metanol (1:1 v/v), mezclándose vigorosamente las muestras, y separándose las fases acuosas y orgánicas por centrifugación. La radioactividad (correspondiente a la descomposición, catalizada por FAAH, de la ^{3}H-anandamida)

hallada en las alícuotas (0,2 mL) de la fase acuosa se determina por conteo de centelleo de líquidos con corrección de apagado. Se determinan los valores de IC_{50} como se describe en: Jonsson et al. (2001 B*r J Pharmacol* 133:1263). Como alternativa, las reacciones se purifican mediante el uso de una modificación del método de la extracción en fase sólida descrito en: Wilson et al (2003 Anal Biochem 318: 270). Este método puede modificarse como sigue: después de haberse sometido a incubación las reacciones a 37 °C durante 10 minutos y de haberse enfriado rápidamente sobre hielo, las mezclas reactivas se acidifican mediante la adición de 10 µl de solución de fosfato de sodio [0,5 M (pH 2,0)]. Se aplican alícuotas de 90 µl de las mezclas de reacción acidificadas a carbón activado que ha sido previamente lavado con etanol como se describe en: Wilson et al. (supra)) y que contiene 80 µl de agua sobre la parte superior de un filtro de fibra de vidrio, se centrifuga, y se cuenta la radioactividad en el eluato como anteriormente descrito por: Wilson et al. (supra). La Figura 3, Figura 5, y las Figuras 9a, 9b, 9c y 9d proveen datos acerca de la actividad para determinados compuestos sometidos a ensayo para establecer la inhibición del FAAH mediante el uso del ensayo de homogeneizado de FAAH cerebro de rata y humano. Los inhibidores de FAAH conocidos, 3'-(aminocarbonil)bifenil-3-ilciclohexilcarbamato (URB597), ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il] acético (dometacina) y el ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolazin-1-carboxílico (Ketorolac) se utilizaron como controles para estos ensayos.

Ensayo de hidrólisis de anandamida de células enteras

Es posible ensayar la actividad de FAAH en células enteras mediante el uso de métodos revelados anteriormente

(Maccarone et al. 1998 *J Biol Chem* 273:32332 y Bisogno et al. 1997 J Biol Chem 272:3315). Además de las cepas de células descritas en Maccarone et al. y Bisogno et al., en estos ensayos pueden utilizarse MCF7 (designación de ATCC: HTB-22) y T84 (designación de ATCC: CCL-248).

Determinación de los niveles de anandamida endógenas y exógenas en el plasma de rata y en el tejido de cerebro

Es posible medir los efectos de los compuestos de ensayo sobre la anandamida endógena y exogénicamente dosificada (AEA). Unas ratas que habían recibido dosis de compuesto de ensayo fueron sacrificadas en diversos momentos para determinar los niveles de anandamida circulante y situada dentro del tejido del cerebro. Para los experimentos en los que se miden los niveles exógenos de anandamida, la anandamida (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI o Sigma Chemical, St. Louis, MO) se dosifica (en el intervalo de 3 - 300 mg/kg) después de la dosificación del compuesto de ensayo. Los animales fueron sacrificados a los 5, 15, 30 ó 60 minutos después de la administración de anandamida con administración de anestesia seguido por decapitación. Los cerebros se retiraron de inmediato, y se recuperó el plasma a partir de la sangre para el análisis de los niveles de anandamida.

Las muestras de cerebros enteros congelados instantáneamente (por ejemplo, de rata o ratón) se transfieren en primer término a tubos cónicos limpios de 50 mL, y se registra el peso húmedo de los cerebros. Quince mL de 9:1 acetato de etilo: hexano y 40 ng de anandamida deuterizada (d8AEA) se añaden a las muestras de cerebro. Seguidamente se homogeneizan las muestras con un homogeneizador Omni GLH hasta que la solución es una suspensión uniforme, y se añade en 5 ml de agua justo antes

de completar. Al completarse la homogeneización, los tubos se mantienen sobre hielo. Los tubos congelados son seguidamente sometidos a vórtice y sometidos a centrifugación a 4 °C a 3.500 rpm durante 10 minutos. Se recolecta una muestra de un ml de la capa para su uso en un ensayo de Bradford para establecer el contenido de proteína (Bradford, M. M. *Anal. Biochem.* 1976, 72: 248). Se recupera la capa de acetato de etilo, se la coloca en un tubo de vidrio de 15 ml, y se la evapora bajo nitrógeno en un TurboVac. Una vez secas, las muestras se reconstituyen en 1 mL de metanol: $CHCl_3$ (1:3 (v/v), y se someten a vórtice. Las muestras de cerebro preparadas se transfieren a una placa de 96 depresiones para su análisis por LC/MS/MS.

Se preparan cantidades de trabajo estándar de 0,0, 0,50, 1,0, 5,0, 10,0, 50,0, 100, 500 y 1000 ng/mL en metanol. Se preparan estándares para LC/MS/MS con 0.5 mg de Pefabloc, 10 µL de la cantidad de trabajo a 90 µL de plasma de rata de trabajo y se somete a vórtice.

Unas muestras de plasma congelado que contienen pefabloc se descongelan, y se transfiere 100 µL de cada muestra, a un tubo de micro centrifugación. A cada tubo estándar y tubo de muestra se le añaden 20 ng de d8AEA y 100 µL de acetona helada (para producir la precipitación de la proteína). Los tubos se someten a vórtice, y se los centrifuga a 13,000 rpm durante por lo menos cinco minutos. Los materiales sobrenadantes se reúnen en tubos de microcentrifugado, y se elimina la acetona por evaporación en un TurboVac durante 5-10 minutos. Las soluciones de materiales sobrenadantes evaporadas son seguidamente extraídas con 250 µL de 1:2 (v/v) metanol: $CHCl_3$ y centrifugadas a 13.000 rpm durante por lo menos cinco minutos. Se reúne la capa de $CHCl_3$ y se la evapora bajo nitrógeno (TurboVac) hasta sequedad. A

continuación se reconstituyen los patrones y las muestras en 200 μL de 1:3 (v/v) $CHCl_3$: metanol. Los patrones preparados y las muestras de plasma se transfieren a una placa de 96 depresiones para su análisis por LC/MS/MS. Pueden llevarse a cabo experimentos similares mediante el uso de plasma humano en los que se han dosificado o no compuestos de ensayo y anandamida endógena.

El método LC/MS/MS utiliza un administrador de muestras Waters 2777, una bomba binaria 1525, y un espectrómetro de micromasa Quattro. La separación se lleva a cabo sobre una columna analítica de LC Waters Xterra MS C_8, 5 μm, 2,1 x 20 mm con una columna de guarda Thermo Electron Javelin Basic 8, 2 x 10 mm con un caudal de flujo de 0,30 mL/minuto y un volumen de inyección de 25 μL. Se utiliza un gradiente lineal binario de fase móvil A (acetato de amonio 10 mM en agua (pH 9,5)) y se utiliza una fase móvil B (80:20 acetonitrilo: metanol) de 2,0 a 2,2 minutos de 25% a 90% de B, con un tiempo de corrida total de 6,0 minutos por cada inyección. El AEA y el d8-AEA eluyen en aproximadamente 3,5 minutos. El Quattro micro se opera en un modo de supervisión de múltiples reacciones (MRM) con ionización negativa de electonebulización. Las transiciones de masa de 348 m/z - 62 m/z (AEA) y de 356 m/z - 62 m/z (d8-AEA) se supervisan mediante el uso de ajustes de colisión optimizados (determinados experimentalmente). Los datos se analizan mediante el uso de software Micromass QuanLynx, y se generan curvas estándar mediante el uso de la relación entre el área de pico (d8-AEA) interno y el área de pico de AEA en respuesta a la concentración de AEA. La concentración de AEA en las muestras de cerebro y en las muestras de plasma se calcula mediante el uso de la regresión linear de la curva patrón. La concentración del AEA en el plasma se expresa como ng de AEA/mL de plasma, y la concentración de AEA en el

cerebro se consigna como ng de AEA/g de proteína (contenido de proteína determinado mediante el ensayo de Bradford).

Ensayo de la actividad de FAAH basado en araquidonil 7-amino, 4-metilcumarinamida (AAMCA)

Se determinó la capacidad de determinados compuestos descritos en la presente para inhibir la capacidad del FAAH para catalizar la hidrólisis de AAMCA (un substrato fluorigénico) para generar ácido araquidónico y una 7-amino, 4-metilcumarina (AMC) muy fluorescente, en especial mediante el uso del ensayo descrito en: Ramarao et al. 2005 Anal Biochem. 343:143-151. La Figura 9a provee datos relacionados con la actividad para determinados compuestos sometidos a ensayo en el ensayo de AAMCA.

Determinación de niveles de [^{3}H]anandamida exógena en sangre de ratón y tejido de cerebro

Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la [^{3}H]anandamida exogénicamente dosificada (lo que incluye los metabolitos de la misma) y su localización pueden medirse como se describe en: Glaser et al 2005 J Pharmacol Exp Ther. Nov 8; 2005.

Medición de la temperatura rectal en ratones y ratas

La acción directa de los antagonistas del receptor de canabinoide de tipo 1 (CB1), lo que incluye la anandamida endocanabinoide, ha demostrado producir un rápido descenso de la temperatura corporal (hipotermia) después de su administración tanto a ratones como a ratas. Los compuestos de ensayo pueden ensayarse en un ensayo de este tipo mediante la evaluación de su capacidad para potenciar los efectos hipotérmicos de anandamida dosificada por vía intravenosa (IV), por ejemplo como se describe en: Smith et al. (1994)

Pharmacol Exp Ther. 270:219-27. En pocas palabras, a los ratones o ratas pueden administrárseles vehículo o diversas dosis de compuestos de ensayo. Seguidamente, después de un adecuado tiempo de pretratamiento, es posible medir la temperatura nuclear del cuerpo y registrarla mediante el uso de una sonda termométrica adecuadamente dimensionada en el ano y recto. Una vez que se ha registrado la temperatura de la línea de base, es posible administrar a los ratones o ratas una dosis IV de la anandamida endocanabinoide. Subsiguientemente, se registra la temperatura corporal nuclear en diversos momentos hasta que vuelve a un valor igual o cercano a la línea de base.

Ensayos con MAGL

Es posible someter los compuestos a ensayo para establecer su capacidad para modular (por ejemplo inhibir) la actividad de MAGL mediante el uso del ensayo descrito en: Ghafouri et al. 2004 Br J Pharmacol 143:774-84. En pocas palabras, unos cerebelos anteriormente obtenidos de ratas Sprague-Dawley adultas, se descongelan y homogeneizan a 41 °C en tampón fosfato de sodio (50 mM, pH 8) que contiene sucrosa 0,32 M. Los materiales homogeneizados se centrifugan a 100,000 g durante 60 minutos a 41 °C. Los materiales sobrenadantes (fracciones de "citosol") se reúnen, y los pellets se suspenden en tampón fosfato de sodio (50 mM, pH 8) ('fracciones de membrana'). Las muestras se guardan congeladas en alícuotas a -70 °C hasta que se los utiliza para el ensayo. Se determina la concentración de proteínas mediante el uso del método descrito por: Ghafouri et al. También es posible llevar a cabo el ensayo mediante el uso de los homogeneizados de membrana de cerebro de rata o humano cuya preparación ha sido descrita en la presente. Las velocidades de hidrólisis de ^{3}H-2-AG o ^{3}H-2-oleoilglicerol

(2-OG, un homólogo más corto de 2-AG) se determinan como se describe en: Dinh et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 10819-10824. En pocas palabras, las fracciones de membrana o citosol se diluyen hasta obtener las concentraciones de ensayo adecuadas en tampón tris-HCl 10 mM, pH 7.2) que contienen EDTA 1 mM, a menos que se indique otra cosa. A continuación se añaden alícuotas (165 ml) a tubos de vidrio en la presencia o ausencia de 10 ml de compuesto de ensayo o del vehículo solamente. Los elementos "blank" contienen tampón de ensayo en lugar de solución de homogeneizado. A continuación se añade substrato (25 ml, concentración final: 2 mM, a menos que se indique otra cosa, y las muestras son seguidamente sometidas a incubación durante 10 minutos a 37 °C. Se interrumpen las reacciones mediante la adición de 400 µl de cloroformo: metanol (1/1 v/v^{-1}), mezclándose por vórtice los tubos dos veces, y colocándoselos sobre hielo. Seguidamente se separan las fases mediante centrifugación (10 minutos, 2500 rpm). Se toman alícuotas (200 ml) de la fase de metanol /tampón, y se mide su contenido de tritio mediante centelleo de líquidos y corrección de apagado. Como alternativa, es posible determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de MAGL mediante el uso del ensayo descrito en: Saario et al. 2004 Biochem Pharmacol 67:1381-7. Se ensayan unas preparaciones de membranas cerebelares de rata como se describe en: Saario et al., o los homogeneizados de membrana de rata o humano cuya preparación se ha descrito en la presente. En pocas palabras, los experimentos se llevan a cabo con incubaciones preliminares (80 mL, 30 minutos a 2 °C) que contienen 10 mg de preparación de homogeneizado de proteína, tris-HCl 44 mM), EDTA 0,9 mM, y 1,25 % (v/v) de DMSO a título de solvente para los compuestos de ensayo. Las membranas preincubadas se

mantienen a 0 °C justo antes de los experimentos. Las incubaciones (90 minutos a 25 °C) se inician mediante la adición de 40 µL de un cóctel de membrana preincubada, obteniéndose un volumen final de 400 µL. El volumen final contiene una preparación de homogeneizado de 5 mg de proteína de membrana/membrana, Tris-HCl 54 mM (pH 7,4), EDTA 1,1 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ de 5 mM, DTT 1 mM, 0.5 % de BSA, y 50 mM del substrato (2-AG, 1(3)-AG, o éter de noladina (un éter ligado análogo de 2-AG)). A intervalos de tiempo de 0 y 90 minutos, de la incubación se remueven componentes, se añade acetonitrilo (200 µL) para detener la reacción enzimática, y el pH de las muestras se disminuye de manera simultánea con ácido fosfórico (adicionado a acetonitrilo) a 3.0, a efectos de estabilizar el 2-AG contra una posible breve reacción química post incubación por la migración de acilo a 1(3)-AG. Las muestras se centrifugan a 23,700 g durante 4 minutos a temperatura ambiente antes del análisis del material sobrenadante por HPLC. La actividad específica de la enzima con respecto al 2-AG o 1(3)-AG se determina como se describió. Como alternativa, las reacciones terminadas de los protocolos sea según Ghafouri et al., sea según Saario et al., pueden ser sometidas a ensayo por purificación mediante el uso de una modificación del método de extracción en fase sólida descrito en: Wilson et al (2003 Anal Biochem 318: 270). 90 µl de las mezclas de reacción terminadas se aplican a carbón activado (que ha sido previamente lavado con metanol como se describe en: Wilson et al.) que contiene 80 µl de agua sobre la parte superior de un filtro de fibra de vidrio, se centrifuga, y se cuenta la radioactividad en el eluato como anteriormente descrito en: Wilson et al. La inhibición de la actividad de MAGL se mide por la formación del producto de hidrólisis ^{3}H-glicerol.

ENSAYOS RELACIONADOS CON CRTH2

ENSAYO DEL AGONISTA DE CRTH2

Los antagonistas de CRTH2 incrementan la expresión de CD11b sobre los eosinófilos. Los neutrófilos no expresan CRTH2. Sin embargo, si expresan receptores para otros mediadores de lípidos, que incluyen ácido 5-oxo-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-oxo-ETE), leucotrieno B4 (LTB4), y el factor activador de las plaquetas (PAF). Por ello, toda expresión incrementada de CD11b por los neutrófilos tiene la probabilidad de ser causada por una actividad diferente de la activación de CRTH2. Por lo tanto, los compuestos agonistas de CRTH2 preferidos incrementan la expresión de CD11b sobre los eosinófilos, pero no sobre los neutrófilos.

La potencial actividad agonista de CRTH2, de determinados compuestos, se ensayó mediante el uso de un ensayo de expresión de CD11b para lo cual se utilizó esencialmente el método descrito por: Monneret et al. (*J Pharmacol Exp Ther* 304:349-55, 2003), y los resultados de este análisis se presentan en la Figura 2a, Figure 3, y en la Figura 7 en donde se consignan los resultados de uno o más experimentos.

En pocas palabras, se sometieron a incubación células polimorfonucleares (0,5 ml; 10^6/ml células) en PBS que contiene $CaCl_2$ 0,9 mM y $MgCl_2$ 0,5 mM) con un compuesto de ensayo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Las incubaciones se terminaron mediante la adición de FACSFlow helado (BD Biosciences; Cat# 342003) y centrifugación (400 g durante 5 minutos a 4 °C). Seguidamente se incubaron las células durante 30 minutos a 4 °C con una mezcla de VLA-4 de

ratón antihumano PE-etiquetado (5 µl; BD Biosciences) y CD11b de ratón antihumano FITC-etiquetado (10 µl; Beckman Coulter). Seguidamente se sometieron las células a incubación con Beckmann Coulter durante 15 minutos, se las centrifugó, y seguidamente se las fijó en PBS (0,4 ml; libre de calcio y de magnesio) que contiene 1% de formaldehído. La distribución de las intensidades de fluorescencia entre 60.000 células se midió mediante citometría de flujo. Los eosinófilos se eliminaron sobre la base de su granularidad (elevada dispersión lateral) y etiquetando con VLA-4 (fluorescencia de PE). A continuación se midió el CD11b en la región de eosinófilos sobre la base de la fluorescencia debida a FITC. Todos los datos fueron corregidos en función del correspondiente anticuerpo de control de los isótopos.

Los resultados presentados en las Figuras 2a y 7 se consignan en forma de un porcentaje de expresión CD11b en comparación con la respuesta máxima generada por el control positivo 15R-metil PGD_2 ((ácido 5E,9α,13E,15R)-9,15-dihidroxi-15-metil-11-oxoprosta-5,13-dien-1-oico). Los compuestos con una actividad de CD11b superior al 30% en este ensayo se consideraron como agonistas de CRTH2. Las Figuras 3 y 7 proveen datos de EC_{50} para determinados compuestos sometidos a ensayo mediante el uso de este ensayo de CRTH2.

Para confirmar que la expresión de CD11b es ocasionada por la activación del receptor de CRTH2, se llevaron a cabo determinados controles. Por lo tanto, se ensayó el efecto de los compuestos sobre la expresión de CD11b en los neutrófilos. Si el compuesto incrementa la expresión de CD11b en los neutrófilos, la movilización en los eosinófilos es probablemente causada por una actividad distinta de la del receptor de CRTH2. En la totalidad de los casos ensayados, la

expresión de CD11b se observó solamente en los eosinófilos.

Ensayo del antagonista de CRTH2

La potencial actividad antagonista con respecto al CRTH2 de determinados compuestos se ensayó mediante el uso de un ensayo que ensaya la capacidad de los compuestos para bloquear la expresión de CD11b en los eosinófilos por el 15-R-metil-PGD_2 mediante el uso de esencialmente el método arriba descrito para el ensayo del agonista, con la salvedad de que las células fueron sometidas a preincubación con diversas concentraciones de compuestos antes de ser expuestas al agonista 15R-Metil-PGD_2 Los resultados de este análisis se presentan en la Figura 2b. Un antagonista del CRTH2 debería bloquear la expresión del CD11b mediante 15-Metil-PGD_2 subsiguientemente añadido. Los resultados consignados en la Figura 2b se expresan en forma de un porcentaje de inhibición de la máxima respuesta generada por el 15-Metil-PGD_2. El aramatrobano (ácido 3-((3R)-3-{[(4-fluorofenil)sulfonil]amino}-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)propanoico) y el ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-fluor-2-metil-1H-indol-3-il] acético, ambos conocidos antagonistas del CRTH2, fueron utilizados como controles positivos en este ensayo. En este ensayo, los compuestos con una inhibición del 85 % o mayor se consideran como antagonistas del CRTH2. También es posible llevar a cabo el ensayo en la presencia de plasma humano que se añade con una concentración final de 10 % en la incubación inicial con tampón PBS. La Figura 3 y la Figura 7 proveen la inhibición porcentual de la actividad de CRTH2 y los datos de IC_{50} para determinados compuestos, obtenidos mediante el uso de este ensayo.

A título de alternativa, la actividad del antagonista de CRTH2 puede determinarse mediante un ensayo de movilización del calcio, efectuado como sigue, adaptado del protocolo descrito por: Monneret et al. (*J Pharmacol Exp Ther* 304:349-55, 2003). En pocas palabras, se tratan los leucocitos (10^7 células/ml) con el acetoximetiléster de fluo-3 (2 μM; Molecular Probes, Eugene, Oregon) en la presencia de Pluronic F-127 (0,02%; Molecular Probes) durante 60 minutos a 23 °C. La mezcla se centrifuga a 200 x g durante 10 minutos y los pellets se resuspenden en PBS de manera de proveer una concentración de 5 x 10^6 células/ml. Los leucocitos se tratan con CD16 ratón antihumano PC_5-etiquetado (3.3 μl/10^6 células; Beckman-Coulter) durante 30 minutos a 0 °C. Se añade PBS (25 ml), se centrifuga la mezcla como se describe en lo que precede, y se resuspenden los pellets en PBS de manera de obtener una concentración de 3x10^6 leucocitos/ml. Después de incubación a 23 °C durante 30 minutos, se retira una alícuota (0.95 ml) de la suspensión de leucocitos, y se la trata con PBS (50 μl) que contiene Ca^{++} (36 mM) y Mg^{++} (20 mM). Después de 5 minutos, se analizan las células mediante citometría de flujo para lo cual se utiliza un instrumento FACS Calibur (Becton-Dickinson, San José, CA). Se cuenta un total de aproximadamente 10^6 células a lo largo de un período de 3 a 4 minutos para cada muestra. Se mide la fluorescencia Fluo-3 en los eosinófilos, neutrófilos y monocitos, que se retiran (gated out) sobre la base de del teñido de CD16 y de la dispersión lateral. Se añaden los compuestos de ensayo a los 2 minutos después del inicio de cada corrida, seguido dos minutos después por 15R-Metil-PGD_2. Se determinan las respuestas máximas de calcio mediante la adición del ionóforo del calcio, el A23187 (10 μM) un minuto después del adición de 15R-Metil-PGD_2.

ENSAYOS DEL RECEPTOR DE DP-1

ENSAYO DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DP-1

Se reúne sangre humana en tubos de vacutainer de citrato. Las plaquetas se aíslan a razón de 1-5 $x10^7$ células/mL en PBS. Se añade isobutilmetilxantina (Catálogo de Sigma # 15879) a las plaquetas de manera de obtener una concentración final de 1 mM y seguidamente se introducen alícuotas de 300 µL de plaquetas dentro de las depresiones adecuadas de una placa de ensayo de 97 depresiones. A continuación se incuban las muestras a 37°C durante 8 minutos. Seguidamente se añaden 3 µL del compuesto de ensayo en las depresiones adecuadas de la placa de ensayo para obtener una concentración final de 10 µM. Para crear una curva patrón, se añaden 3 µL de la concentración adecuada de BW-A868C (Cayman Chemical Catalog # 12060) a una de las filas de la placa de ensayo. Se prepara la curva estándar en dimetilsulfóxido, empezándose a 10 µM y diluyéndose 10 veces hasta 0,1 nM. Seguidamente se someten a incubación las muestras a 37 °C durante 10 minutos. Se añaden 3 µL del antagonista de control, BW-245C (Cayman Chemical Catalog # 12050), a cada una de las muestras, y las muestras se someten a incubación durante diez minutos a 37 °C.

Después de la incubación durante diez minutos, a cada muestra se le añade 1 mL de etanol helado. Se centrifugan las muestras durante 10 minutos a 600 x g y a 4 °C. Se retiran 200 µL de material sobrenadante, y se lo diluye 1:10 en tampón EIA (provisto por Cayman Chemical c-AMP EIA kit-catálogo # 581002). También se prepara una curva patrón de cAMP en tampón EIA, empezándose a 3000 pmol/mL, se diluye dos veces, hasta 28 pmol/mL. Se añade 50 µL de la muestra diluida a las depresiones adecuadas de la placa de 96 depresiones

para ELISA recubiertas con IgG de ratón anti conejo. También se transfieren 50 uL de la curva patrón preparada, a la placa de ELISA. 50 μL de rastreador cíclico AMP AChE, reconstituido en 6 mL de tampón EIA, se añaden a cada muestra, incluyéndose la curva patrón. 50 μL de antisuero cíclico AMP EIA, reconstituido en 6 mL de tampón EIA, se añaden a cada muestra, incluyéndose la curva patrón. Las muestras se someten a incubación a 4 °C durante 16 - 18 horas. Después de la incubación durante la noche, las muestras de desprenden de la placa. Se lava la placa cinco veces con tampón de lavado provisto en el kit de AMP EIA cíclico. Se añaden 20 mL de agua ultrapura al frasco de reactivo de Ellman provisto en el kit de AMP cíclico. Se añaden 200 μL de reactivo de Ellman reconstituido a cada depresión de muestra. Las muestras se someten a incubación durante 90 minutos a la temperatura ambiente mientras se las protege contra la luz. Después de 90 minutos, se lee la placa de muestras sobre un fluorómetro ajustado a 412 nm y en modo de punto final. La Figura 4 y la Figura 8 proveen los resultados de ensayo de un antagonista de DP-1 para una cantidad de compuestos. Los resultados se expresan como un porcentaje de la máxima respuesta suscitada por el antagonista conocido BW-A868C.

Ensayo del agonista del receptor DP-1

Se recolecta sangre humana en tubos de vacutainer de citrato. Se aíslan plaquetas a 1-5 x10^7 células/mL en PBS. Se añade isobutilmetilxantina (Catálogo de Sigma # 15879) a las plaquetas de manera de obtener una concentración final de 1 mM. Seguidamente se llevan alícuotas de 300 μL de plaquetas a las depresiones adecuadas para las muestras, de una placa de muestras de 96 depresiones. A continuación se incuban las muestras a 37 °C durante 8 minutos. Se añaden 3 μL de

agonista para el control del compuesto de ensayo, en las depresiones adecuadas de la placa de ensayo, de manera de obtener una concentración final de 10 μM. El agonista de control utilizado es el BW-245C (Cayman Chemical catálogo # 12050). A continuación se incuban las muestras a 37 °C durante 10 minutos. Después de la incubación de diez minutos, a cada muestra se le añade 1 mL de etanol helado. Se centrifugan las muestras durante 10 minutos a 600 x g y a 4 °C. Se retiran 200 μL de material sobrenadante, y se los diluye 1:10 en tampón EIA (provisto en el kit c-AMP EIA - Catálogo # 581002). También se prepara una curva patrón de cAMP en tampón EIA, empezándose a 3.000 pmol/mL, se diluye dos veces, hasta 28 pmol/mL. Se añaden 50 μL de muestra diluida a las depresiones adecuadas de la placa ELISA de 96 depresiones recubiertas con IgG de ratón anticonejo. También se transfieren 50 μL de la curva patrón preparada a la placa ELISA. A cada muestra se le añaden 50 μL de rastreador AMP AChE cíclico, reconstituido en 6 mL de tampón EIA, incluyéndose la curva patrón. Las muestras se incuban a 4 °C durante 16-18 horas. Después de la incubación durante la noche, las muestras se retiran de la placa. La placa se lava cinco veces con tampón de lavado provisto en el kit de AMP cíclico EIA. Se agregan 20 mL de agua ultrapura al frasco de reactivo de Ellman provisto en el kit de AMP cíclico. Se adicionan 200 μL de reactivo de Ellman reconstituido a cada depresión de las muestras. Las muestras se someten a incubación durante 90 minutos a la temperatura ambiente mientras se las protege contra la luz. Al cabo de 90 minutos, se lee la placa de muestras sobre un fluorómetro ajustado en 412 nm y en un modo de punto final. La Figura 3 y la Figura 8 proveen los resultados del ensayo del agonista DP-1 para una cantidad de compuestos. Los resultados se presentan como un porcentaje de la respuesta máxima suscitada por el agonista

conocido BW-245C.

Ensayos relacionados con tromboxano A2 (TXA_2)

Ensayo de ligazón del receptor de TXA_2

El Ramatroban, conocido antagonista del CRTH2, es también un antagonista del receptor de tromboxano A2. Determinados compuestos descritos en la presente fueron sometidos a ensayo para establecer su capacidad para ligarse al receptor de TXA_2 mediante el uso de un ensayo similar al descrito en: Schrör et al. 1995 Biochemical Pharmacol 49:921-927. Unos receptores de TXA_2 purificados procedentes de plaquetas humanas (de 0,6 a 0,8 µg de proteína/mL) fueron descongelados sobre hielo y preincubados durante 1 hora a 4 °C en tampón pH 7,4 o pH 6,0. La mezcla de incubación (200 µl de volumen final) consistía en HEPES (25 mM), EDTA (2 mM), tampón CHAPs (Tris·HCl 10 nM, pH 8,0/1 mM $MgCl_2$/1 mM EGTA/0,5% CHAPS/10% de glicerol/2-mercaptoetanol 5 mM/DTT 1 mM) (5 mM), asolectina (0,5 mg/mL), 60-80 ng de receptor de TXA_2 purificado, vehículo o compuestos de ensayo con diversas concentraciones, 50.000-70.000 cpm [^{125}I]BOP ácido (1S-(1α,2β(5Z), 3α(1E,3R*),4α)]-7-[3-(3-hidroxi-4-(4'-iodofenoxi)-1-butenil)7-oxabiciclo-[2.2.1]heptan-2-il]-5-heptenoico; un mimético de TXA_2) y diversas concentraciones de I-BOP (de 0,05 a 250 nM) y se incubó durante una hora a 30 °C. Los ensayos se llevaron a cabo en tubos de vidrio silanizados (12 x 75 mm). Seguidamente se filtró la mezcla rápidamente a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/C preembebidos con polietilenimina al 0,3%. Esto fue seguido por tres lavados adicionales con HEPES helado (25 mM)/EDTA (2 mM)/CHAP (0,1 mM). El procedimiento de filtración se completó dentro de diez segundos. Se contó la

radioactividad mediante el uso de un contador gamma LKB. Se definió la ligazón no específica como la cantidad de radioactividad ligada en la presencia de L 657925 10 μM (un antagonista del receptor de TXA_2; Warner et al. (1997) Prostaglandins. 54:581-99). La Figura 10 provee datos del ensayo de ligazón del receptor de TXA_2 para determinados compuestos descritos en la presente, medidos mediante el desplazamiento porcentual de la ligazón de I-BOP. En este ensayo se utilizó ramatrobano, un TXA_2 conocido, como un control positivo.

Ensayo del tiempo de sangrado

El TXA_2 se liga al receptor de TXA_2 de manera de inducir la agregación de las plaquetas y la hemostasis. Los compuestos de ensayo se evalúan para establecer su capacidad de modificar el tiempo de sangrado en un ensayo in vivo. Los compuestos de ensayo o el vehículo sólo se administran oralmente. La medición del tiempo de coagulación en las ratas y ratones se lleva a cabo en forma de un estudio terminal bajo anestesia general. Se anestesian los animales y seguidamente se los posiciona horizontalmente sobre una plataforma, con sus colas orientadas hacia abajo de manera tal que la cola sea perpendicular con respecto al cuerpo y cuelgue aproximadamente dos centímetros desde la parte superior de una plataforma. Se amputa la porción distal de la cola mediante un escalpelo. Se mide la cantidad de sangrado desde la transección en una de la siguiente cuatro maneras: 1) tiempo de coagulación en agua: se sumerge la cola en agua o solución salina calentada a 37 °C y se registra el tiempo para la coagulación; 2) tiempo de coagulación al aire: se aplica papel de filtro Whatman al borde del coágulo en formación cada 30 segundos, teniendo cuidado de no desalojar el coágulo. Se permite que la sangre que sigue fluyendo desde

el corte durante el intervalo de 30 segundos, caiga sobre el papel de filtro en el mismo lugar. Se toma nota de la cantidad de tiempo hasta la formación del coágulo; 3) medición del volumen: se recolecta la sangre en un tubo de Eppendorf citrado durante un intervalo de 5 minutos después de la transección. Se mide el volumen total de sangre entera; y 4) lectura de la absorción: se sumerge la cola durante diez minutos en 1 mL de cloruro de sodio al 0.9 % calentado a 37 °C. Se determina la pérdida de sangre mediante la medición de la absorción de solución salina a 560 nm, y se compara el resultado con una curva patrón construida a partir de volúmenes conocidos de sangre de ratón.

ENSAYOS RELACIONADOS CON OXIDASA DE D-AMINOÁCIDO

Inhibición de DAO de riñón porcino

Se utilizó oxidasa de D-aminoácido de riñón porcino (Catálogo # A-5222 de Sigma) y D-serina (Catálogo # S-4250 de Sigma) para ensayar la actividad inhibidora sobre el DAO, de los compuestos de ensayo. La descomposición de D-serina por el DAO produce peróxido de hidrógeno, que puede medirse por ejemplo mediante el uso del kit de ensayo de peróxido de hidrógeno Amplex® Rojo (Catálogo # A-22188, Molecular Probes, Inc.; Eugene, OR). Se preparó una solución de trabajo mezclando agua destilada (7,93 mL), tampón fosfato de sodio (1 ml, 0,25 M, pH 7,4), solución de D-serina (1,0 ml, 100 mM en agua), peroxidasa de rábano picante (0,02 ml, 100 U/ml en tampón, y solución de Amplex Red (0,05 ml, 1 mg de tinte en 200 ul en DMSO (50 μM en DMSO). Se prepara una solución de enzima de trabajo mediante la dilución de una solución de trabajo de oxidasa de D-aminoácido (65 U/ml) de 400 veces. La solución de trabajo se transfirió a las depresiones de una placa de microtitulación de Microfluor, y se añade una solución del inhibidor en DMSO (1 μL). Se añade la solución

de enzima de trabajo (20 µl) a cada depresión, y se determina la velocidad de la reacción (se libera peróxido de hidrógeno) mediante la medición de la oxidación del Amplex Red por espectrofotometría, por medio de una lectora de placa (longitud de onda de excitación: 544 nm, longitud de onda de emisión, 590 nM) después de un tiempo de reacción de 15 minutos. Se llevan a cabo los controles mediante el uso de DMSO en la ausencia del inhibidor. En este ensayo, como control se utiliza un inhibidor de DAO conocido, el ácido indol-2-carboxílico. La Figura 3, Figura 5 y la Figura 8 presentan los resultados del análisis de determinados compuestos en el ensayo de DAO.

Inhibición de DAO humano

Se prepararon extractos de oxidasa de D-amino ácido humano mediante la recolección de células HEK293 transfectadas de manera transitoria o de manera estable con el clon DAO humano (huDAO). La cepa de células huDAO estable fue generada mediante la cotransfección del gen huDAO. (Catálogo #TC_{11}8941, Origene, Rockville, MD) junto con cDNA3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) con una relación 100:1 en células HEK293 bajo selección de G418. Las transfecciones huDAO transitorias se implementaron mediante el uso de Lipofectamina 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y siguiéndose el protocolo de los fabricantes con los siguientes detalles específicos. Las células HEK293 se sembraron a razón de 2 x 107 células por frasco de T150 el día antes de la transfección. Se transfectó ADN de huDAO (Catálogo #TC_{11}8941, Origene, Rockville, MD) a razón de 37,5 ug por frasco y con una relación 3:1 ADN/Lipofectamina. La mezcla de ADN/Lipofectamina se incubó sobre las células durante 48 horas antes de la cosecha de las células. Se obtuvieron resultados similares con huDAO expresado de manera

transitoria o estable. Se cosecharon los extractos como sigue. Se removió el líquido del cultivo de los frascos y se reemplazó por solución salina de Hank (20 mLs). Se rascaron las células haciéndoselas caer en el tampón de Hank y seguidamente se las transfirió a un tubo fresco. Las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 3.000 rpm. El material sobrenadante se decantó, y los pellets se resuspendieron en Tris-HCL 50 mM pH 8,7, FAD1 μM y DTT1 mM, 20% de glicerol (1 mL). Seguidamente se homogeneizaron las muestras sobre hielo durante 20 segundos. Los materiales homogeneizados se centrifugaron durante 10 minutos a 3.000 rpm. Se retiraron los materiales sobrenadantes y se los puso aparte. Se resuspendieron los pellets en Tris-HCL 50 mM pH 8,7, FAD1 μM, DTT 1 mM y 0,1% de octil-β-D-glucósido, glicerol al 20% (1 mL) y se homogeneizó sobre hielo durante 20 segundos. Los materiales homogeneizados se centrifugaron durante 5 minutos a 3.000 rpm. Los materiales sobrenadantes se reunieron, y se los combinó con materiales sobrenadantes previamente reunidos, para una partida de trabajo. Los extractos fueron seguidamente diluidos en serie y ensayados en el ensayo de la enzima de oxidasa de D-aminoácido, para determinar la actividad sobre la base de la concentración de proteínas. Se prepararon lotes de trabajo acordes, típicamente para una dilución de 20 veces en ensayos futuros.

La oxidasa de D-aminoácido humano (células HEK293 establemente transfectadas con clon huDAO) y D-serina (Catálogo # S-4250 de Sigma) se utilizó para ensayar la actividad inhibidora con respecto al DAO, de los compuestos ensayo. La descomposición de la D-serina por el DAO produce peroxidasa de hidrógeno, que puede medirse mediante el uso, por ejemplo, del Kit de Ensayo de peróxido de hidrógeno (Catálogo # A-22188, Molecular Probes, Inc.; Eugene, OR). Se preparó una solución de trabajo mediante el mezclado conjunto

de: agua destilada (7.93 mL), tampón fosfato de sodio (1 ml, 0,25 M, pH 7,4), solución de D-serina (1,0 ml, 100 mM en agua), peroxidasa de rábano picante (0,02 ml, 100 U/ml en tampón), y solución Amplex Red (0,05 ml, 1 mg de tinte en 200 ul en DMSO (50 μM en DMSO)). Se preparó una solución de enzima de trabajo de manera típica mediante la dilución de una solución de oxidasa de D-aminoácido, 20 veces. La solución de trabajo (99 μl) se transfirió a depresiones de una placa de micro titulación de Microfluor y se añade una solución del inhibidor en DMSO (1 μL). La solución de enzima de trabajo (20μl) se añadió a cada depresión y se determinó la velocidad de la reacción (liberación de peróxido de hidrógeno) mediante la medición de la oxidación de Amplex Red mediante espectrofotometría, por medio del uso de una lectura de placa (longitud de la onda de excitación: 544 nm, longitud de onda de la emisión: 590 nM) después de un tiempo de reacción de 15 minutos. Se llevaron a cabo los controles mediante el uso de DMSO en la ausencia del inhibidor y en la presencia del inhibidor. Se utilizó un inhibidor del DAO, conocido, el ácido indol-2-carboxílico como control en este ensayo. La Figura 8B presenta los resultados del análisis de determinados compuestos en el ensayo de DAO.

Ensayo 1 de DAO célula entera- Toxicidad

Se utilizó oxidasa de D-aminoácido humano (huDAO) y D-serina (Catálogo # S-4250 de Sigma) para ensayar la actividad inhibidora sobre el DAO, de los compuestos de ensayo. Se genera una cepa de células huDAO mediante la co-transfección del gen huDAO (Catálogo #TC_{11}8941, Origene, Rockville, MD) junto con pcDNA3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) con una relación de 100:1 en las células HEK293 bajo selección de G418. La descomposición intracelular de la D-serina por el DAO produce peróxido de hidrógeno, lo que induce una

toxicidad con respecto a la monocapa de células. Esta toxicidad es seguida por ejemplo mediante el reactivo AlamarAzul™ (Catálogo # BUF012B, AbD Serotec Ltd., Kidlington, Oxford, Reino Unido). En el día 1 del ensayo, se efectúan las siguientes adiciones en este orden, a un cultivo de tejidos negros del fondo claro, tratado en una placa de 96 depresiones. (Corning # 3904): 2 ul de inhibidor (100 x en 100 % DMSO, o vehículo), 100 ul 70 mM de D-serina en un medio HEK (DMEM/10%FBS), 100 ul de células huDAO (2 x 10^5/ml). Las células se someten a incubación durante 18-24 horas a 37 °C/5% de CO_2. En el día 2 del ensayo, se añaden 20 ul de reactivo AlamarAzul™ Reagent en cada depresión, y se lleva la placa de regreso a la incubadora durante otras 24 horas. En el día 3 del ensayo, el grado de toxicidad celular (inducido por el peróxido de hidrógeno producido por el huDAO intracelular) se determina mediante la medición de la conversión del reactivo AlamarAzul en una lectura de placas fluorescente (longitud de onda de la excitación: 545 nm, longitud de onda de la emisión: 590 nM; @ 37°C).

Ensayo 2 de DAO célula entera - Amplex Red

Se utilizaron oxidasa de D-aminoácido humano (huDAO) y D-serina (Catálogo # S-4250 de Sigma) para someter a ensayo la actividad inhibidora sobre el DAO, de los compuestos de ensayo. Se utilizó una cepa estable de células mediante la co-transfección del gen de huDAO (Catálogo #TC_{11}8941, Origene, Rockville, MD) junto con pcDNA3.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) en células HEK293 bajo selección de G418. La descomposición intracelular de la D-serina por el huDAO produce peróxido de hidrógeno, que se mide, por ejemplo, mediante el kit (equipo transportable) Amplex® Red Hydrogen Peroxide Test (Catálogo # A-22188, Molecular Probes, Inc.; Eugene, OR). Se efectúan las siguientes adiciones, en este

orden, a una placa de 96 depresiones de tejidos negros, de fondo claro (Corning # 3904): 2 ul de inhibidor (100 x en 100% de DMSO, o vehículo), 100 ul de Solución de Detección (D-serina 30 mM, Amplex Red 20 uM, 0,05 U/ml de HRP en la Solución de Sal Equilibrada de Hanks / HEPES 20 mM 7,4), y 100 ul de células huDAO (6 x 10^5/ml). La actividad intracelular de huDAO es proporcional a la velocidad del peróxido de hidrógeno producido por las células, y se determina mediante la medición de la conversión de Amplex Red en una lectora de placas fluorescentes (longitud de onda de excitación: 440 nm, longitud de onda de emisión: 590 nM) a 37°C sobre una lectura quinética de 60 minutos.

Detección de D-aminoácidos en el suero y en la orina

Se obtienen muestras de suero y orina, y se las congela de inmediato en un congelador a -80 °C antes del análisis. Se determinan los niveles de D-aminoácidos de suero y de orina (aspartato, glutamato, glicina, D-serina, L-serina) mediante derivación de precolumna con N-ter, -butiloxi-carbonil-L-cisteína y o-ftaldialdehido (Hashimoto et al. J Chromatogr (1992) 52:325-53) acoplado con un gradiente de fase móvil de metanol y 100 mmol/L, pH 7,2 de acetato de sodio, y columna C-18 de fase inversa para separación de cromatografía líquida de alta presión con detección fluorescente con una longitud de onda de excitación de 433 nm y una longitud de onda de emisión de 344 nm. Se determinan las concentraciones absolutas de los aminoácidos mediante análisis por computadora (Maxima 820, Waters, MA) de altura pico con patrones internos y externos. Pueden determinarse los niveles de D-aminoácidos (por ejemplo D-serina) en la presencia y ausencia del compuesto de ensayo.

Detección de D-aminoácidos en el cerebro y en el plasma

Se obtienen muestras de cerebro y de plasma, y se las congela de inmediato en una congeladora a -80 °C antes de su análisis. Se extraen los aminoácidos del plasma mediante el uso de un procedimiento para la precipitación de las proteínas mientras los cerebros se homogeneizan bajo condiciones ácidas. Se determinan los niveles de los D-aminoácidos bajo condiciones ácidas. Se determinan los niveles de los D-aminoácidos (serina, alanina, leucina y prolina) mediante derivación de precolumna con reactivo de Marfey (fluoro-dinitrofenil-L-alaninaamida) (Berna M. J. y Ackermann B. L. (2006) J Chromatogr B; doi:10.1016/j.jchromb.2006.08.029) acopado con un gradiente de fase móvil de acetato de amonio 15 mM en una combinación de agua, metanol y acetonitrilo sobre una columna C-18 de fase inversa para la separación por cromatografía líquida de alta presión con detección de espectrometría de masa en el modo de reacción de ión negativo simple. Se determinan las concentraciones absolutas de los aminoácidos mediante relación de áreas de pico con patrones internos. Los niveles de los D-aminoácidos (por ejemplo, de la D-serina) pueden determinarse en la presencia y ausencia de compuesto de ensayo.

Nefrotoxicidad inducida por D-serina

La D-serina y la D-propargilglicina se han asociado con nefrotoxicidad, e inducen una o más de las siguientes: glucosuria, aminoaciduria, proteinuria y poliuria. Los compuestos que inhiben la actividad del DAO también pueden controlar la producción de metabolitos tóxicos de la oxidación de los D-aminoácidos (por ejemplo de la D-serina) tal como el peróxido de hidrógeno y el amoníaco. El peróxido de hidrógeno y los radicales de oxígeno concomitantemente producidos pueden conducir a una nefrotoxicidad. Los

compuestos descritos en la presente pueden evaluarse en cuanto a su capacidad para atenuar la nefrotoxicidad asociada con la administración de D-serina o de D-propargilglicina en las ratas, como se describe en: Williams y Lock 2005 Toxicology: 207:35-48 y Maekawa et al. 2005 Chem Res Toxicol. 18:1678-1682.

Mediciones de la afinidad del receptor de NMDA

Para medir la afinidad de los compuestos consignados en la presente para el sitio de ligazón de la D-serina sobre el receptor de NMDA (también conocido como el "sitio de glicina" o el "sitio de glicina no sensible a la estricnina"), se lleva a cabo un ensayo de ligazón de radioligando con membranas preparadas a partir de la corteza cerebral de rata. El ligando radioactivo es el [^{3}H]MDL105,519 (ácido (E)-3-(2)-fenil-2-carboxietenil)-4,6-di-cloro-1[3H]-indol-2-carboxílico), conocido antagonista del sitio de glicina. La cantidad de radioactividad desplazada por los compuestos se evalúa mediante conteo de centelleo. La ligazón no específica se tiene en cuenta en la presencia de glicina 1 mM. Las afinidades se calculan a partir de los valores de inhibición porcentual de ligazón específica de [^{3}H]MDL105,519 por los compuestos de ensayo. Se utiliza el ácido indol-2-carboxílico como control positivo. El ensayo se comercializa por MDS Pharma Services (catálogo no. 232910).

Ensayos relacionados con $CysLT_2$

Ensayo de ligazón de radioligando

Los compuestos descritos en la presente pueden ser evaluados para establecer su capacidad de ligarse al receptor ($CysLT_2$) de cisteinilo humano, en un ensayo de receptor (ligazón de radioligando) (MDS Pharmaservices, a nivel

mundial, lo que incluye Taiwán, Catálogo # 250480). La información relacionada con el ensayo y los reactivos utilizados en la presente se han descrito en: Heise et al. (2000) J Biol Chem. 275:30531 y Nothacker et al. (2000) Mol Pharmacol. 58:1601.

Ensayo de la modulación de la respuesta del calcio

Lo que sigue, descrito en Lötzer et al. (Arterioscler Thromb Vasc Biol - 2003 Volume: 23(8) p. 1343), puede llevarse a cabo a efectos de evaluar la respuesta del calcio a los compuestos potenciales moduladores de cisteinilleucotrieno en células endoteliales y macrófagos. Se purifican monocitos de células mononucleares de sangre por adherencia o absorción de micropellets de CD14, se mantiene a $1x10^6$ células/mL durante de 5 a 9 días en medio RPMI-1640 más suero humano autólogo al 20%. Se cultiva HUVECs (células endoteliales venales de ombligo) (como se describe en: Nuszkowski et al., *J Biol Chem.* 2001; 276: 14212-14221) y se utiliza en los pasos 1 a 2. Se cargan HUVECs o macrófagos con fura 2-AM a 4 μmol/L, y los cambios en los iones de calcio en la presencia o ausencia de vehículo del compuesto de ensayo de compuesto se expresan como relaciones de excitación de 340 nm/380 nm a 510 nm. Para las mediciones de células individuales, es posible cargar las células con 2 μmol/L de fluo 4-AM. Las respuestas pueden registrarse en un microscopio (Axiovert 200M) equipado con un cabezal de barrido de láser confocal LSM510).

Ensayos para evaluar el mecanismo de la antinocicepción

Es posible ensayar los compuestos para determinar si influyen sobre las trayectorias que intervienen en la nocicepción. Los resultados de tales ensayos pueden

utilizarse para investigar el mecanismo mediante el que un compuesto de ensayo media su efecto antinociceptivo. Además de los ensayos relacionados con FAAH, pueden utilizarse los siguientes métodos para evaluar el mecanismo mediante el que un compuesto de ensayo media su efecto antinociceptivo.

Elevación del 3α,5α-THP

El 3α-hidroxi-5α-pregan-20-ona (3α,5α-THP o allopregnanolona) es un esteroide pregnano que actúa como un agonista del subtipo inhibidor del receptor de $GABA_A$ y se lo conoce por tener tanto efectos ansiolíticos como analgésicos en una variedad de sistemas animales, habiendo evidencia que respalda un rol similar en los humanos. Por lo tanto, los compuestos que elevan el 3α,5α-THP pueden tener un efecto antinociceptivo. El nivel de 3α,5α-THP en el cerebro de animales tratados con un compuesto de ensayo puede medirse como se describe en: VanDoren et al. (1982 *J* Neuroscience 20:200) como sigue. En pocas palabras, se extraen los esteroides de hemiesferas corticales cerebrales individuales disecados en solución salina helada después de eutanasia. Las cortezas se congelan a -80 °C hasta su uso. Las muestras se digieren en NaOH 0.3 N mediante sonicación y se extraen tres veces en alícuotas de 3 mL acetato de etilo al 10% (v/v) en heptano. Las alícuotas se combinan y diluyen con 4 mL de heptano. Los extractos se aplican a columnas de sílice de fase sólida (Burdick & Jackson, Muskegon, MI), se lavan con pentano, y los esteroides con una polaridad similar a la del 3α,5α-THP se retiran de la columna por elución mediante la adición de acetona en pentano 25 % (v/v). El eluyente se seca seguidamente bajo nitrógeno, y se redisuelven los esteroides en isopropanol 20 % (en v/v) tampón RIA tampón (NaH_2PO_4 0,1 M,

NaCl 0,9 M, 0,1% de peso/volumen BSA, pH 7,0). La eficiencia de la extracción se determina en 50 µl del extracto redisuelto mediante espectroscopia de centello líquido, y la muestra restante se utiliza en la determinación de 3α,5α-THP mediante radioinmunoensayo. Los extractos de muestra reconstituidos (75 µl) y los patrones 3α,5α-THP (5-40,000 pg en 6.25% peso/ volumen etanol, 31% peso/ volumen de alcohol isopropílico en tampón RIA) se ensayan por duplicado mediante la adición de 725 µl de tampón RIA, 100 µl de [^{3}H]3α,5α-THP (20,000 dpm), y 100 µl de anticuerpo anti-3α,5α-THP. Se determina la ligazón total en la ausencia de 3α,5α-THP no etiquetado, y se determina la ligazón no específica en la ausencia de anticuerpo. Se permite que la reacción de ligazón de anticuerpo se equilibre durante 120 minutos a la temperatura ambiente, y se la termina mediante el enfriamiento de la mezcla a 4 °C. El 3α,5α-THP ligado se separa del 3α,5α-THP no ligado mediante incubación con 300 µl de carbón frío recubierto de dextrano (DCC; dextrano al 0,04 %, carbón en polvo al 0.4% en agua bidestilada) durante 20 minutos. Se retira el DCC mediante centrifugación a 2000 x g durante 10 minutos. La radioactividad ligada en el material sobrenadante se determina mediante cromatografía de centelleo líquido. Los valores de las muestras se comparan con una curva patrón de 3α,5α-THP actualmente en ejecución, y se corrige en base a la eficiencia de la extracción.

Ensayos de ligazón del receptor de canabinoide y de actividad funcional

Los compuestos pueden ejercer un efecto antinociceptivo por medio de la ligazón a alguno de los receptores de canabinoide, o a ambos, CB_1 y CB_2 que son receptores acoplados

a la proteína G (GPCRs) que ligan los endocanabinoides endógenos, la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) y modulan una variedad de respuestas fisiológicas tales como la temperatura corporal, el dolor, la presión sanguínea, y la motilidad intestinal. El SR 141716A (Rimonabant) es un antagonista selectivo para el CB1, y se halla en etapa de desarrollo para el tratamiento de la obesidad. El CB_1 se expresa en el cerebro (Matsuda et al. 1990 *Nature* 346:561), y el CB_2 lo expresan los macrófagos en el bazo (Munro et al. 1993 *Nature* 365:61). Estos dos receptores se han implicado en la mediación de efectos analgésicos por su ligazón a agonistas (ver, por ejemplo, Clayton et al. 2002 *El dolor* 96:253). Por lo tanto, es posible efectuar ensayos con los compuestos de ensayo para establecer si se ligan a uno de los receptores humanos de los canabinoides, o a ambos receptores. La actividad del receptor del canabinoide puede evaluarse de diversas maneras, que incluyen ensayos de ligazón o funcionales. En lo que sigue se señalan ejemplos de tales ensayos. Un ensayo de la ligazón de CB_1 es el descrito por Matsuda et al. (*supra*). En este ensayo se emplean células recombinantes que expresan el CB_1. La ligazón al CB_2 puede determinarse de la misma manera mediante el uso de células recombinantes que expresan el CB_2. En pocas palabras, para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para ligarse al CB_1, la ligazón de un ligando CB1 etiquetado, por ejemplo, [^{3}H]WIN 55212-2 (2 nM para CB_1 y 0.8 nM para CB_2) a membranas aisladas a partir de células HEK-293 que expresan el CB_1 recombinante, se mide en la presencia de y en la ausencia de un compuesto de ensayo. La ligazón no específica se determina por separado en la presencia de un exceso múltiple de WIN 55212-2 no etiquetado (5 μM para CB_1 y 10 μM para CB_2). La ligazón específica del ligando a los receptores se define como la diferencia entre la ligazón total y la ligazón no

específica determinada en la presencia de un exceso de WIN 55212-2 no etiquetado. Los valores de IC_{50} y los coeficientes de Hill (n_H) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competición mediante el uso del ajuste de la curva de ecuación de Hill. Las constantes de inhibición (K_i) se calculan a partir de la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$, en donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y K_D = afinidad del radioligando para con el receptor).

Los compuestos pueden ser evaluados para establecer su capacidad de ligarse a los receptores humanos de CB1 y CB2 en un ensayo de ligazón de radioligando tal como el provisto por MDS Pharma Services (a nivel mundial, Taiwán inclusive, Catálogos nros. 217020 y 217100). Estos ensayos son similares a los descritos por Inaldi-Carmona et al (J Pharmacol Exp Ther (2004) 310:905-14) y por Bouaboula et al, (J Biol Chem, (1995) 270:13973-80).

A continuación se describe un ensayo de ligazón. Los cDNAs humanos de CB1 (hCB1) y CB2 (hCB2) se clonan en un vector optimizado para la expresión de proteínas recombinantes en células de Ovario de Hámster Chino (CHO, Chinese Hamster Ovary). Se transfecta en células de CHO mediante un método de precipitación. Las células de CHO se tripsinan durante 48 horas después de la transfección y se seleccionan con una densidad de 5 x 10^5 células/plato en el medio de cultivo (medio esencial mínimo de glutamina, suero de ternero fetal dializado desactivado por calor (10 %), gentamicina (20 mg/l), L-prolina (40 mg/l), sodio de dipiruvato (0.5 mM), y agente pastoris lisil oxidasa anti-Pichia (1%). Al cabo de 10 días, se recuperan los clones sobrevivientes y se los cultiva en el mismo medio que

contiene Fungizone (0.1%). Se utilizan las células entre los pasos tercero y veintidós. Las membranas se aíslan de las células de CHO que expresan sea hCB1 sea hCB2 mediante doble lavado con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se introduce por raspado en Tris-HCl50 mM, pH 7,7 (tampón A), se tritura en un Polytron durante 1 minuto a 7000 rpm/minuto, seguidamente se centrifuga durante 15 minutos a 1.100 g a 4 °C. El material sobrenadante se centrifuga durante 1 hora a 105,000 g. Se resuspenden los pellets en el tampón A y se mide la concentración de proteínas. Las membranas se guardan a -80°C hasta su uso. A título de alternativa, se preparan membranas que contienen CB1 o CB2 a partir del cerebro o del bazo de ratas sacrificadas por decapitación. El cerebro (sin el cerebelo) y el bazo se retiran y homogeneizan durante 30 segundos a 4 °C en el tampón A (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4) en un Polytron durante 30 segundos a 7000 rpm/minuto y seguidamente se centrifuga durante 10 minutos a 1.100 g. El material sobrenadante se centrifuga durante 30 minutos a 45,000 g. Las pellets se vuelven a suspender en el tampón A, y se mide la concentración de proteínas. Las membranas se guardan a -80 °C hasta su uso. Se llevan a cabos ensayos de ligazón mediante la incubación de las membranas (10-100 μg) a 30°C con el agonista del receptor del canabinoide, [3H]-CP 55,940 (0,2 nM) en 1 ml de tampón A durante 1 hora. Se utiliza una técnica de filtración rápida mediante el uso de filtros Whatman GF/C (pretratados con 0,5% (peso/volumen) de polietilenimina; Whatman, Clifton, NJ), y un aparato de filtración de 98 depresiones (Brandel Inc., Gaithersburg, MD) para cosechar y enjuagar membranas etiquetadas (3 veces con 5 ml de tampón A frío que contiene albúmina de suero bovino al 0,25%). La radioactividad ligada a los filtros se cuenta con 4 ml de centelleo líquido de flúor. La ligazón no especifica se determina en la presencia de no etiquetados CP 55,9401 μM.

Para los estudios de selectividad, se llevan a cabo ensayos de ligazón mediante el uso de protocolos estándar.

Ensayos funcionales de CB1/CB2

Los ensayos funcionales que supervisan el receptor acoplado a la proteína G o las respuestas celulares corriente abajo, pueden utilizarse para caracterizar las potenciales actividades agonistas o antagonistas de los compuestos de interés en los receptores de CB1 y CB2. La activación directa (o la inhibición de la activación) puede supervisarse mediante el uso de un ensayo de GTPγS. Tales ensayos se han descrito en la bibliografía científica y se hallan disponibles en el comercio tanto para CB1 como para CB2 (MDS Pharma Services, en todo el mundo, Taiwán inclusive, Catálogos nos. 306000 y 306050). Estos ensayos son similares a los descritos por Gonsiorek et al (Mol Pharmacol (2000) 57:1045-50) y Breivogel et al (J Biol Chem (1998) 273:16865-73).

Es posible llevar a cabo un ensayo de GTPγS como sigue: unas células de CHO-K1 se transfectan con plásmidos que expresan sea CB1 sea CB2. La transfección puede llevarse a cabo mediante el uso de una variedad de medios que incluyen la transfección por fosfato de calcio y lipofectamina 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células transfectadas se cosechan cuando tienen una confluencia del 75 % con tampón de disociación de células de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Life Technologies). Las células se reúnen mediante centrifugación y se utilizan de inmediato o se guardan a - 80°C. Las pellets de las células se resuspenden y someten a incubación sobre hielo durante 30 minutos en tampón de homogenización (Tris-

HCl 10 mM, EDTA 5 mM, y EGTA 3 mM pH 7.6) suplementado con fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) en calidad de inhibidor de la proteasa y de la amidasa. A continuación se homogeneizan las células con 20 pasadas a 900 rpm con un homogeneizador Dounce equipado con un homogeneizador de tipo agitador RZR1 politron (Caframo, Wiarton, Ontario, Canadá). Las células intactas y los núcleos se retiran mediante centrifugación a baja velocidad (500 g durante 5 minutos a 4 °C). Las membranas presentes en el material sobrenadante se pelletizan por centrifugación a 100,000 g durante 30 minutos a 4 °C y seguidamente se las resuspende en tampón gly-gly (glicilglicina 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM, y sucrosa 250 mM, y se conserva a -80 ° C. Las determinaciones de la proteína se llevan a cabo con el método de Bradford. Los ensayos de ligazón de ^{35}S GTPγS se llevan a cabo mediante la incubación de membranas de células (1-7 μg/punto, en triplicado) en la presencia o ausencia de varios de los compuestos durante 30 minutos a 30 °C en tampón ligante de GTP S (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, y 0,2% (peso/volumen) de BSA (Factor V, libre de lípidos), pH 7,4) suplementado con GDP de 1 a 5 μM. La reacción se lleva a cabo en microplacas de 96-depresiones en un volumen final de 100 μl con [^{35}S]GTP S 0,3 nM (actividad específica = 1250 Ci/mmol; NEN, Boston, MA). La reacción se termina mediante filtración rápida de las membranas a través de las placas de microfiltración recubierta con polietilenimina al 0,5 % (placa de filtro UniFilter GF/C; Packard, Meriden, CT) con un cosechador de células Tomtek de 96-depresiones (Hamden, CT). Los filtros se lavan 10 veces a la temperatura ambiente HEPES 20 mM y pirofosfato de sodio 10 mM. Se mide la radioactividad de [^{35}S]GTP S ligada a las membranas mediante centelleo de líquidos mediante un contador Count NXT Microplate Scintillation and Luminescence (Packard). Es posible efectuar

un análisis de regresión no linear de los datos mediante el Prism 2,0b (GraphPad, San Diego, CA).

La activación del receptor de CB1 también afecta la proliferación de las células. Los agonistas de CB1 se caracterizan por la inhibición de la proliferación celular de una cepa de células de cáncer de pecho (MCF-7). Esto ha sido descrito por Bisogno et al (Biochem J (2000) 351:817), De Petrocells et al (Proc Natl Acad Sci USA (1998) 95:8375-80), y por Melck et al (Endocrinology (2000) p118-126). En pocas palabras, los ensayos de proliferación de células se llevan a cabo con células MCF-7 en platos de 6-depresiones que contienen células subconfluentes (con una densidad de aproximadamente 50,000 células/depresión). Las sustancias de ensayo se introducen durante 3 horas después del sembrado de las células, y después diariamente cada vez que se cambie el medio. Las células se tratan con tripsina y se cuentan con un hemocitómetro 4 días después de la adición de sustancias de ensayo. No se observa ninguna disminución significativa en la viabilidad de las células (evaluada mediante azul tripano) con hasta 100 μM del agonista de CB1, la anandamida. Se añaden las sustancias a las 3 horas después del sembrado de las células (50,000 células/depresión). Al cabo de 72 horas, las células se tratan con tripsina y se cuentan mediante un hemocitómetro. Es posible evaluar la actividad antagonista mediante la caracterización de la capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir los efectos anti-proliferantes de un agonista conocido del CB1, tal como la anandamida.

MEDICIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

A efectos de determinar los diversos parámetros farmacocinéticas, se reúnen muestras de plasma de animales

que han recibido dosis de un compuesto de ensayo, y se las analiza mediante LC/MS. En pocas palabras, se preparan muestras mediante precipitación de proteína con metanol. Los materiales sobrenadantes de la precipitación se reúnen y evaporan hasta sequedad. Las muestras secas se resuspenden en las condiciones de flujo iniciales para el HPLC. Se inyecta un volumen de muestra de 10 uL en una columna analítica Thermo Electron Hypersil GOLD 2.1x50. Los compuestos se eluyen de la columna con un breve gradiente, y se detectan mediante un Applied Biosystems Sciex (Toronto, Ontario) API 4000 mass. Las concentraciones se determinan mediante la respuesta relativa a un patrón interno, y se calculan sobre la base de una curva de concentración patrón del compuesto de ensayo. Se utiliza software de Sciex Analyst para cuantificar las muestras sobre la base de un conjunto de patrones preparados y QCs. Se genera un trazo de concentración vs tiempo a partir de los datos en WinNonLin (Pharsight, Corp., Mountain View, CA) para generar curvas de PK y parámetros de PK para cada compuesto, AUC_n (área bajo la curva, n = durante del experimento en horas), la biodisponibilidad oral (F_n) se calcula mediante el uso de la ecuación: $F = (AUC_{oral} / AUC_{IV}) * (Dosis_{IV}/Dosis_{oral})$. $C_{máx}$ y $T_{máx}$ se determinan mediante la inspección visual de la curva de concentración. $C_{máx}$ es la concentración máxima del compuesto de ensayo que circula en la sangre a lo largo de la duración del experimento, consignado en el tiempo, T ($T_{máx}$). La semivida terminal, $t_{1/2}$, se calcula mediante el uso de al menos dos puntos de datos sobre la curva IV que representa la fase de eliminación. Por lo tanto, se calcula el $t_{1/2}$ mediante la inserción de la pendiente (β) de la línea generada mediante el trazado del log natural del compuesto de ensayo concentración vs tiempo (durante la fase de la eliminación) en la ecuación $t_{1/2} = 0.693/\beta$. Se calcula el volumen de distribución (Vd) mediante

el uso de la ecuación Vd = Cls/β (Cls = huelgo sistémico, β = pendiente desde la ecuación $t_{1/2}$). Los Cls se determinan dividiendo la dosis absoluta por la AUC_{IV}.

MODELOS ANIMALES

MODELOS ANIMALES PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Puede utilizarse cualquiera de una variedad de modelos animales para someter a ensayo los compuestos a efectos de establecer su efectividad en la reducción de la inflamación y para tratar el dolor. Los compuestos útiles pueden presentar una efectividad en la reducción de la inflamación o dolor en uno o más modelos animales.

Modelo de edema en la pata inducida por musgo de irlanda (Carragenina)

El modelo se describe por ejemplo en: Winter et al. (1962 *Proc Soc Exp Biol Med* 111:544) y puede utilizarse para evaluar los efectos de los compuestos de ensayo sobre la analgesia y/o sobre la inflamación. Brevemente, a unos animales (por ejemplo ratas o ratones) se les aplica un tratamiento oral de hasta tres dosis de un compuesto de ensayo, indometacina o celecoxib, o de un vehículo de control (metilcelulosa al 1 % en agua desionizada). Después de un intervalo de 30 minutos a una hora después del último tratamiento, se induce un edema en la pata mediante la inyección de 0,1-0,15 mL de una solución de carragenina al 2% en la pata posterior izquierda. Se mide el volumen de la pata posterior izquierda mediante el uso de un fletisómetro antes de la administración oral y a las tres horas después de la inyección de carragenina. Se expresa el volumen del edema de cada animal en cada momento como el cambio desde el volumen

en el momento del tratamiento oral, y el efecto anti-inflamatorio en los grupos se expresa como inhibición porcentual comparada con el grupo de vehículo solamente a las 3 horas después de la inyección de carragenina. Se evalúa la significancia de la diferencia entre los diferentes grupos de edema mediante un análisis de una sola vía de varianza (ANOVA) seguido por la prueba t no apareado de la prueba t de Dunnett. En este modelo, la respuesta hiperalgésica y la producción de PGE_2 también pueden medirse (Zhang et al. 1997 *J Pharmacol y Exp Therap* 283:1069).

Modelo de artritis inducido por CAF (adyuvante completo de Freund)

En este modelo, se induce la artritis en grupos de ocho ratas macho derivados de Lewis que pesan 160 ± 10 g, para lo cual se les inyecta una suspensión de base depresiva de *Mycobacterium tuberculosis* muerta (0,3 mg en 0,1 mL de aceite mineral liviano; ayudante completo de Freund (CFA) en la región subplantar de la pata posterior derecha, en el Día 1. Se miden los volúmenes de las patas posteriores por desplazamiento de agua en los días 0, 1 y 5 (pata posterior derecha, con CFA), y en los días 0, 14 y 18 (pata posterior izquierda, sin CFA); las ratas se pesan los días 0 y 18. Los compuestos de ensayo, disueltos o suspendidos en Tween 80 al 2%, se preparan frescos diariamente y se administran oralmente dos veces diariamente durante 5 días consecutivos (Día 1 a Día 5) empezándose una hora antes de la inyección de CFA. Para las ratas del vehículo de control que recibieron inyecciones de CFA, el incremento en el volumen de la pata en el día 5 con respecto al día 1 (fase aguda de la inflamación) es por lo general de entre 0,7 y 0,9 mL; y, la del día 18 con respecto al día 14 (fase rezagada de la inflamación) es por

lo general de entre 0,2 y 0,4 mL. Por lo tanto, la actividad antiinflamatoria en este modelo puede designarse mediante valores calculados durante la fase aguda en forma de depresión como fase retardada. Los animales se pesan también en el día 0 y en el día 18; por lo general, los animales de control del vehículo que recibieron una inyección de CFA aumentan de peso corporal, en una cantidad de 40 a 60 gramos a lo largo de este periodo de tiempo. Se considera que una reducción del 30% o más del volumen de las patas con respecto a los controles tratados con vehículo, presenta una actividad antiinflamatoria significativa. Se determina la media ± SEM para cada grupo de tratamiento, y se aplica una prueba de Dunnett para la comparación entre los grupos del vehículo y los grupos tratados. Se consideran significativas las diferencias a $P < 0,05$. Es posible evaluar visualmente la poliartritis de las patas anteriores, de la cola, de la nariz y las orejas, y registrarlos en el día primero y en el día final, en donde el signo positivo (+) representa una respuesta depresiva, y el signo negativo (-) es normal. También es posible llevar a cabo radiografías de rayos X sobre las patas posteriores para una ulterior determinación del índice radiográfico, de los síntomas artríticos. En este modelo es también posible medir la hiperalgesia, lo que permite la determinación de los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo (Bertorelli et al. 1999 *Brit Journ Pharmacol* 128:1252).

Modelo de la bolsa de aire

Este modelo ha sido descrito por Masferrer et al. (1994 *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3228). Brevemente, a unas ratas macho de Lewis (175-200 g, Harlan Sprague-Dawley) se les inyecta subcutáneamente 20 mL de aire estéril en el área

intraescapular de la espalda a efectos de crear cavidades de aire. Se inyecta una cantidad adicional de 10 mL de aire en la cavidad cada 3 días a efectos de mantener el espacio abierto. A los siete días después de la inyección inicial de aire, se inyecta una solución de 2 mL de carragenina al 1 % disuelto en solución salina estéril, directamente en la bolsa, a efectos de producir una respuesta inflamatoria. En los animales tratados y sin tratar, se mide el volumen de exudado, y se determina la cantidad de leucocitos presentes en el exudado, mediante teñido de Wright-Giemsa. Además, se determinan el PGE_2 y el 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ en los exudados de la bolsa a partir de los animales tratados y sin tratar, mediante ELISAs específicos Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI).

Modelos animales para evaluar la actividad analgésica

Hiperalgesia termal inducida por carragenina, en roedores

Este modelo ha sido descrito por Hargreaves et al. (1988 El dolor 32:77). Brevemente, se induce la inflamación mediante la inyección subplantar de una suspensión de carragenina al 2 % (0.1-0.15 mL) en la pata posterior derecha. Tres horas después, se evalúa el umbral nociceptivo mediante el uso de una estimulación nociceptiva termal (ensayo plantar). Se enfoca un haz de luz (con el 44% de la intensidad máxima) por debajo de la pata posterior, y se evalúa el umbral nociceptivo mediante la latencia del reflejo (flick) de la pata posterior (tiempo de corte: 30 segundos). Se mide el umbral de la línea de base de dolor en la pata posterior derecha, antes del tratamiento oral con el compuesto de ensayo. Los resultados pueden expresarse como el umbral nociceptivo en segundos (sec) para cada pata posterior, y el porcentaje de variación del umbral nociceptivo (media ± SEM)

para cada animal a partir del valor medio del grupo del vehículo. Se lleva a cabo una comparación entre el umbral nociceptivo de la pata antes y después de la inyección de carragenina en el grupo tratado con vehículo, mediante el uso de una prueba t de Student; se considera que hay una diferencia estadísticamente significativa para $P< 0.05$. La significancia estadística entre los grupos tratados y el grupo del vehículo se determina mediante una prueba de Dunnett, para lo cual se utiliza la varianza residual al cabo de un análisis de varianza de una sola vía ($P< 0.05$), mediante el uso del software Graphpad.

Modelo de retorcimiento de dolor inducido por fenilbenzoquinona

Este modelo ha sido descrito por Siegmund et al. (1957 *Proc Soc Exp Bio Med* 95:729). En pocas palabras, después de una dosificación oral con un compuesto de ensayo, morfina o vehículo, se inyecta una solución de fenilbenzoquinona (PBQ) al 0,02 % (12.5 mL/kg) por vía intraperitoneal en el ratón. Se registra la cantidad de estiramientos y retorcimientos entre el quinto y décimo minuto después de la inyección de PBQ, y también es posible contarlos entre los minutos $35^{ésimo}$ y $40^{ésimo}$ y entre los minutos $60^{ésimo}$ y $65^{ésimo}$ para proveer una evaluación cinética. Los resultados se expresan como la cantidad de estiramientos y retorcimientos (media ± SEM), y se calcula el porcentaje de variación del umbral nociceptivo a partir del valor medio de grupo tratado con el vehículo. La significancia estadística de cualesquiera diferencias entre los grupos tratados y el grupo de control, se determina mediante una prueba de Dunnett's para lo cual se utiliza la varianza residual después de un análisis de varianza de una sola vía ($P< 0.05$), mediante el uso del software SigmaStat.

Modelo de artritis inducido mediante caolín

Este modelo ha sido descrito por Hertz et al. (1980 *Arzneim Forsch* 30:1549) y puede utilizarse para evaluar los efectos tanto sobre la analgesia como sobre la inflamación. Brevemente, se induce la artritis mediante la inyección de 0,1 mL de suspensión de caolín en la articulación de la rodilla de la pata posterior derecha de una rata. Los compuestos de ensayo se administran por vía subcutánea al cabo de 15 minutos y nuevamente después de dos horas. Los compuestos de referencia pueden administrarse por vía oral o por vía subcutánea. La manera de caminar se evalúa cada hora a partir de 1,5 hora a 5,5 horas después del tratamiento, y se evalúa como sigue: andar normal (0), discapacidad moderada (1), elevación intermitente de la pata (2), y pata elevada (3). Los resultados se expresan en forma de puntaje media del andar (media ± SEM) calculado a partir de los valores individuales en cada instante del tiempo, y se calcula el porcentaje de variación del puntaje medio a partir del valor medio del grupo tratado con el vehículo a las 4,5 horas y a las 5,5 horas después del tratamiento. La significancia estadística de las diferencias entre los grupos tratados y el grupo tratado con el vehículo, se determina por medio de una prueba de Dunnett mediante el uso de la varianza residual al cabo de un análisis de una sola vía ($P < 0,05$) en cada instante del tiempo.

Modelo de neuropatía periférica

Este modelo ha sido descrito por Bennett et al. (1988 *El dolor* 33:87) y puede utilizarse para evaluar el efecto anti-hiperalgésico de un compuesto de ensayo administrado por vía

oral en un modelo de mononeuropatía periférica. Es posible comparar el efecto de la sustancia de prueba con un control sin tratamiento o con una sustancia de referencia, por ejemplo, morfina. La mononeuropatía periférica se induce mediante el ligado no tenso del nervio ciático en ratas Sprague Dawley macho anestesiadas (pentobarbital; 45 mg/kg por vía intraperitoneal). Catorce días después, se evalúa el umbral nociceptivo mediante el uso de una estimulación mecánica nociceptiva (ensayo de la presión de la pata mediante analgesímetro; Ugo Basile, Italia). Los compuestos de ensayo y de referencia y el vehículo se administran por vía oral (10 mL/kg llevaban metilcelulosa al 1 %). Se aplica una presión creciente a la pata posterior del animal hasta llegar a la reacción nociceptiva (vocalización o retracción de la pata). El umbral del dolor (gramos de presión de contacto) se mide en las patas posteriores ipsilaterales (lesionadas) y en las patas posteriores contralaterales (no lesionadas), a los 60 minutos después del tratamiento. Los resultados se expresan como: el umbral nociceptivo (media ± SEM) en gramos de presión de contacto para la pata lesionada y para la pata no lesionada (grupo tratado con vehículo), y se calcula el porcentaje de variación del umbral nociceptivo a partir del valor medio del grupo tratado con vehículo. Una comparación del umbral nociceptivo entre la pata no lesionada y la pata lesionada del grupo tratado con vehículo se lleva a cabo mediante el uso de una prueba de Student. Se determina la significancia estadística de la diferencia entre los grupos tratados y el grupo del vehículo, para la pata posterior lesionada, mediante una prueba de Dunnett, para lo cual se utiliza la varianza residual después de un análisis de una sola vía ($P<0.05$) mediante el uso del software SigmaStat (SigmaStat® v. 2.0.3 (SPSS Science Software, Erkrath GmbH)).

Ensayos de presión sobre la pata, en el caso de neuropatía diabética

Pueden encontrarse detalles completos del protocolo en: Rakieten et al. (1963 *Cancer Quimiother Rep* 29:91). En pocas palabras, se induce la diabetes en ratas mediante inyección intraperitoneal de estreptozotocina. Tres semanas después se mide el umbral nociceptivo mediante el uso de la presión sobre la pata, para evaluar la hiperalgesia. Los compuestos de ensayo y de control se administran por vía intraperitoneal 30 minutos antes de la medición del dolor.

Ensayo de los retorcimientos de dolor por ácido acético

En pocas palabras, se administra un compuesto de ensayo por vía oral una hora antes de la inyección intraperitoneal de ácido acético (0,5%, 10 mL/kg) en ratas. Se observa la reducción en la cantidad de retorcimientos en un 50% o más (≥ 50) por grupo de animales observados durante el periodo de 5 a 11 minutos después de la administración de ácido acético, con respecto a un grupo de control tratado con vehículo, lo que indica una posible actividad analgésica. Este ensayo se basa en el descrito en: Inoue, K. et al. (1991 Arzneim. Forsch./Droga Res. 41: 235).

Ensayo de la formalina

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Hunskaar et al. (1985 Neurosci. Meth. 14:69). En pocas palabras, 30 minutos después de la administración intraperitoneal de un compuesto de ensayo o de un control, se inyectan 20 μl de una solución de formalina al 5 % por vía

subplantar en la pata posterior derecha de una rata. Se registra el tiempo de lamido de la pata posterior derecha durante la fase temprana y en la fase ulterior después de la inyección de formalina.

Ensayo del reflejo caudal

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en D'Amour y Smith (1941 *J Pharmacol. Exp Ther.* 72:74). En pocas palabras, 30 minutos después de la administración intraperitoneal de un compuesto de ensayo o de un control, se enfoca un haz de luz sobre la cola de la rata. Se registra la latencia de la reacción nociceptiva, caracterizada por la retracción de la cola. El tiempo de corte se ajusta en 15 segundos.

Ensayo de la inmersión de la cola

En este ensayo se sumerge la cola de la rata en un baño de agua a 50-60 °C. Se mide la latencia de la reacción nociceptiva, caracterizada por el retiro de la cola. (Haubrich et al. 1990 *J Pharmacol Exp Ther* 255:511 y Lichtman et al. 2004 *El dolor* 109:319).

Ensayo de la placa caliente

Pueden encontrarse detalles completos del protocolo en Eddy et al. (1950 *J Pharmacol. Exp. Ther.* 98:121). En síntesis, a los 30 minutos después de una administración intraperitoneal de un compuesto de ensayo o de un control, se coloca el ratón sobre una placa metálica caliente mantenida a 52 °C. Se registra la latencia de la reacción nociceptiva, caracterizada por un reflejo de lamido de las patas

anteriores, o por el hecho de saltar desde la placa caliente. El tiempo de corte se establece en 30 segundos.

Modelos animales para evaluar la actividad ansiolítica

Los compuestos que modulan la actividad del FAAH, y por lo tanto los niveles de las amidas de ácidos grasos, también pueden tener una actividad ansiolítica. Los modelos animales para evaluar la actividad ansiolítica incluyen

Laberinto plus elevado

El laberinto plus elevado consiste en cuatro brazos de laberinto que se originan desde una plataforma central, que de manera efectiva forman una forma de signo más, como se describe en: van Gaalen y Steckler (2000 *Behavioural Brain Research* 115:95). El laberinto puede estar hecho de plexiglass y por lo general está elevado. Dos de los brazos del laberinto carecen de paredes (están abiertos) y dos tienen paredes (están cerrados). Los dos brazos abiertos están iluminados, y los dos brazos encerrados son oscuros (Crawley 2000 *What's Wrong Con My Mouse?: Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout the Mice*. Wiley-Liss, New York). El test se basa en el conflicto naturalista entre la tendencia de un animal a explorar un nuevo entorno y las propiedades aversivas de un área abierta brillantemente iluminada (Pellow et al. 1985 *J. Neuroscience Methods*. 14:149).

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Fedorova et al. (2001 *J. Pharm. Exp. Ther.* 299: 332). En pocas palabras, después de la administración del compuesto de ensayo o del control, se coloca un animal individualmente

sobre la plataforma central, de manera que el animal mire hacia uno de los lados abiertos opuesto al observador. La cantidad de entradas en los brazos abiertos y cerrados, y el tiempo pasado en los diferentes compartimentos del laberinto por el animal (plataforma central, brazos cerrados y abiertos) recibe un puntaje (tal como se describe en Gaalen et al. (*supra*)). Se registra una visita en un brazo cuando un animal mueve la totalidad de sus cuatro patas en el brazo, como describe Simonin et al. (1998 *EMBO J.* 17: 886). El comportamiento recibe un puntaje por un observador y/o por medio de una cámara de video durante una sesión de prueba de 5-minutos. Una mayor cantidad de tiempo pasado de entradas hechas por el animal en los brazos abiertos a expensas de los brazos cerrados, es un indicador de actividad ansiolítica.

Laberinto Cero Elevado

El laberinto cero elevado es una modificación del laberinto plus elevado. El laberinto cero elevado consiste en un aparato de plexiglass con la forma de un círculo (es decir, tiene un recorrido circular de 46 cm de diámetro y un ancho de recorrido de 5,5 cm) con dos sectores abiertos y dos sectores rodeados de paredes, de igual tamaño. Está elevado a una altura de hasta 1 m con respecto al terreno. Este aparato es similar al descrito por Shepherd et al., (1994 *Psychopharmacology*, 116, 56), pero está en una escala adecuada para ratones.

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Kathuria et al (2003 *Nature Medicine* 9: 76). En pocas palabras, después de la administración intraperitoneal del compuesto de ensayo o del control, y de un tiempo de pretratamiento adecuado, se coloca un animal sobre uno de los sectores, frente a un sector encerrado. El tiempo en un nuevo

sector se registra como una entrada con la totalidad de las cuatro patas. Se asigna un puntaje al comportamiento mediante un observador y/o mediante una cámara de video a lo largo de una prueba de una sesión de 5 minutos. Una mayor cantidad de tiempo o de entradas hechas por el animal en el sector abierto vs el sector con paredes, es un indicador de actividad ansiolítica.

Modelos animales relacionados con respuesta alérgica

Puede utilizarse cualquiera de entre una variedad de modelos animales para someter a ensayo los compuestos en cuanto a su efectividad para reducir su actividad alérgica e inflamatoria. Los compuestos útiles pueden presentar una efectividad en la reducción de la respuesta alérgica e inflamación en uno o más modelos animales.

Eosinofilia sistémica

El modelo se describe, por ejemplo, en: Shichijo et al. (2003 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307:519-520). En pocas palabras, a unas ratas macho marrón de Noruega o Wistar de siete semanas se les inyecta por vía intravenosa 250-300 µg/rata de 13, 14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D_2 (DK-PGD_2), un agonista del CRTH2 (disuelto en etanol y PBS), o el volumen correspondiente de solvente. Las ratas se pretratan mediante inyección intravenosa con o sin 3-30 mg/kg de Ramatroban [Ácido (+)-(3R)-3-(4-fluorobencensulfonamido)-1,2,3,4-tetra-hidrocarbazol-9-propiónico], un antagonista de CRTH2/tromboxano A_2 (disuelto en NaOH, de pH neutralizado mediante adición de HCL, y dosificado en una solución de Cremophor al 10 %) Se reúne sangre a las 0, 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de la inyección, para obtener frotis de sangre.

Después de la recolección de sangre, se sacrifican los animales por eutanasia por desangrado completo y se retiran la cabeza y los condiles del fémur izquierdo. Se recuenta la cantidad total de células de sangre blancas. Se llevan a cabo conteos diferenciales de células sobre frotis de sangre teñidos con solución de May-Gruenwald y de Giemsa sobre la base de criterios morfológicos e histológicos estándar.

Inducción de la hipersensibilidad de contacto

En este modelo, la inducción de la hipersensibilidad de contacto (CHS) se crea como se describe en: Takeshita et al. (2004. *Int. Immunol. 16(7):947-59*). En los días 0 y 1, a unos ratones Balb/c hembra, de 7-8 semanas de edad, se les pinta sobre la piel abdominal rasurada, con 400 µl de isotiocianato de fluoresceína (FITC) al 0,5% disuelto en acetona:dibutilftalato 1:1, DBP). Seis días después, se exponen los ratones a la aplicación de 20 µl de FITC al 0,5% en DBP sobre ambos lados de la oreja derecha. Se aplica el solvente de control (DBP) sobre la oreja izquierda. Se miden los mayores espesores en la oreja inducidos por la exposición mediante un micrómetro de ingeniero a las 0, 24, 48 y 72 horas después de la exposición. La respuesta de CHS se determina mediante los incrementos de espesor de la oreja, inducidos por la exposición. Respuesta de CHS = [(oreja izquierda después de la exposición - espesor de la oreja izquierda después de la exposición) - (espesor de la oreja derecha antes de la exposición - espesor de la oreja izquierdo antes de la exposición)].

A efectos de determinar la presencia de la infiltración de leucocitos, se fijan la piel de las orejas y de la espalda durante 30 horas un zinc fijador a la temperatura ambiente, y

se embebe en parafina para la evaluación histológica e inmunoquímica. Para la evaluación de la EPO (actividad de la peroxidasa de los eosinófilos), se homogeneizan secciones de piel en 1 ml de tampón helado (Tris-HCl 0,05 M pH 8,0 que contiene Triton X-100 al 0,1%). Las muestras de tejido se centrifugan a 10,000 g durante 20 minutos a 4 °C, y el material sobrenadantes se reúne para la medición de la actividad de EPO. En una placa de microtitulación de 96 depresiones, se añade la solución del substrato (100 µl de o-fenilendiamina 10 mM en M Tris-HCl 0,05 M y H_2O_2 4 mM) al material homogeneizado diluido 20 veces en tampón (100 µl). Se incuba la mezcla reactiva a la temperatura ambiente durante 1 hora antes de detener la reacción mediante la adición de 100 µl de ácido sulfúrico 2 M. Se mide la placa de microtitulación para determinar la absorción.

Prueba con azul de Evan

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Takeshita et al. (2004. *Int. Immunol. 16(7):947-59*). En pocas palabras, a unos ratones Balb/c hembra, de 7 semanas de edad, se les inyecta en dos lugares por vía intradérmica sobre sus espaldas rasuradas con concentraciones crecientes de 0,1-10 µg/sitio de DK-PGD_2. Esto es seguido por una inyección intravenosa de 0.25 ml de solución salina que contiene 1,25 mg de tinte azul de Evan. Cuatro horas después de la inyección de tinte, se sacrifican los ratones por eutanasia y se recupera la piel de la espalda. Se evalúa la gravedad del edema mediante la medición de la densidad del tinte extravasado. Los efectos de la inhibición farmacológica de la reacción inflamatoria al DK-PGD_2 también se evaluarán mediante tratamiento con antagonistas del CRTH2, tal como el Ramatroban.

Proliferación e inflamación de células de la vías aéreas, inducidas por ovalbúmina

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Eynott et al. (2003. J. Pharmacol. Ther. 304:22-29). En pocas palabras, unas ratas de Noruega marrón se sensibilizan en los días 1, 2, y 3 con inyecciones intraperitoneales (i.p.) de 1 mg de ovalbúmina (OVA) y 100 mg de $Al(OH)_3$ en 1 mL de solución salina al 0,9%. Seguidamente se los expone a sea solución salina de NaCl al 0,9% sea a aerosol de OVA al 1% cada tercer día (días 6, 9, & 12) durante 30 minutos. Como control positivo se utiliza 2 mg/kg de dexametasona, y se dosifica i.p. una vez por día en los días 4, 5, 6, 9 y 12. El vehículo (β-ciclodextrinas al 15% en DMSO) y los compuestos de ensayo se dosifican por vía oral dos veces por día en los días 5-12. En los días de exposición, todos los animales se tratan 1 hora antes de su exposición al alergeno OVA, y si se requiere con un tratamiento diario doble, aproximadamente 4-8 horas después de la exposición al alérgeno. Las muestras se reúnen 24 horas después de la última exposición a la OVA. Para la recolección de las muestras, se anestesian las ratas mediante administración de 10 mg/kg de xilazina y 60 mg/kg de cetamina por vía intraperitoneal. Una vez que las ratas estén completamente anestesiadas, se recolecta sangre por vía del suero por la vía retro-orbital. Seguidamente se aplica una perfusión a las ratas mediante la inyección de 30 mL PBS a través del ventrículo derecho del corazón después de haberse cortado la aorta abdominal. A continuación se lleva a cabo una traqueostomía y se reúne el fluido de lavado broncoalveolar (BAL, broncoalveolar lavage fluid) mediante cinco enjuagues de 5 ml mediante el uso de solución equilibrada de Hank, que se mantuvo sobre hielo. Se miden la

acumulación de células inflamatorias y la proliferación de células mediante la recolección de fluido BAL y subsiguientes conteos de células. Se preparan cortes de citospina y se determina el % de eosinófilos mediante el conteo de aproximadamente 400 células por slide. Los compuestos de ensayo se dosifican a razón de 5 mg/kg dos veces por día. Se evalúa la actividad sobre la base de la capacidad del compuesto de ensayo para prevenir la inducción de los eosinófilos inducida por ovalbúmina (determinada mediante el porcentaje de eosinófilos en el fluido BAL).

Inflamación de las vías aéreas, inducida por ovalbúmina, en ratas de Noruega marrón sensibilizadas

Mediante el ensayo se evalúa el efecto de los compuestos de ensayo sobre el reclutamiento celular en los pulmones después de la exposición al antígeno en la rata noruega marrón sensibilizada. El modelo es un protocolo ligeramente modificado basado en lo que se revela en Underwood et al. 2002 British Journal of Pharmacology 137: 263 -275. En pocas palabras, unas ratas noruegas marrón sensibilizadas (200-225 g, de Harlan) se sensibilizan en los días 0, 14 y 21 con ovalbúmina (100 µg/rata, i.p.) se les administra Alum™ (20 mg/rata de hidróxido de aluminio y 20 mg/rata de hidróxido de magnesio, i.p.). Las ratas se exponen a ovalbúmina inhalada (10 g/l, 30 minutos) o a aerosol salino en el día 28. Se dosifican vehículo (5 ml/kg) o el compuesto de ensayo (1 o 10 mg/kg, 5 ml/kg) por vía oral a las 16 y 1 hora(s) antes y a la 1 y 6 horas después de la exposición al antígeno. Se incluye budesonide (3 mg/kg) como control positivo, y se dosifica en los mismos instantes de tiempo. Las mediciones de punto final son como sigue: una hora después de la exposición las ratas tienen niveles de PenH supervisadas durante 5 horas

para evaluar una reacción asmática tardía.

Se evalúan la carga celular y el status inflamatorio. Veinticuatro horas después de la exposición a la ovalbúmina, las ratas se sacrifican por eutanasia con una sobredosis de pentobarbitona i.p. Se toma una muestra de sangre heparinizada mediante punción cardíaca, y el plasma resultante se mantiene congelado. Se lleva a cabo un lavado broncoalveolar (BAL) (2 x 3 ml de medio RPMI, 30 segundos cada uno). Inmediatamente después del BAL, se remueve el lóbulo izquierdo, se efectúa una perfusión con RPMI para remover el pool de sangre de las células y se trozan 300 mg de pulmón y se almacena en RPMI / FCS (suero fetal de ternero) que contiene penicilina/estreptomicina. El tejido de pulmón restante perfundido, trozado, se congela en flash y se guarda a -80°C. Los lóbulos de pulmón restantes se insuflan con formalina a una presión de 20 mm Hg, se desprenden los pulmones y se guardan en formalina hasta que se necesiten.

Los 300 mg de tejido experimentan una digestión de colagenasa, y se recuperan las células (Para el método ver Underwood et al., (1997) Br. J. Pharm., 122, 439-446). Los conteos totales de las células recuperadas del lumen de las vías aéreas y del tejido pulmonar, se cuantifican mediante el uso de un contador de células Sysmex. Los conteos diferenciales de las células (200 células contadas que comprenden eosinófilos, neutrófilos, células linfomononucleares expresadas como porcentajes y conteos absolutos de células) de las células recuperadas del lumen de las vías aéreas y del tejido pulmonar, se efectúan mediante microscopía de luz a partir de preparaciones citocentrífugas teñidas con tinción de Wright-Giemsa. Las muestras de BAL remanentes se separan por centrifugación, y el material

sobrenadante se retiene a -20 °C.

Eosinofilia pulmonar inducida por Sephadex, en roedores

Se utilizan unas ratas suizas macho en un modelo de eosinofilia pulmonar inducida por Sephadex. En síntesis, unos grupos reciben vehículo, compuesto de ensayo (10 mg/kg) o control positivo, dexametasona (0,5 mg/kg), mediante cebado oral, dos veces por día (p.o., b.i.d.) con un volumen de dosificación de 10 ml/kg, en los días -1, 0, 1 y una vez, 4 horas presacrificio, en el día 2. En el día 0, a cada uno de los grupos de ensayo se les administra por vía intravenosa 3 mg/kg de pellets de Sephadex G-100-120 (Sigma) con un volumen de dosificación de 5 ml/kg o sin Sephadex. En el día 2, cuatro horas después de la administración de vehículo/compuesto de ensayo/dexmetasona, se sacrifican los animales por eutanasia mediante inhalación de CO_2 y subsiguientemente experimentan una evaluación histopatológica y de lavado de los pulmones, para establecer la gravedad del infiltrado eosinófilo en las ubicaciones peribronquiales. Se recolecta el fluido de lavado broncoalveolar mediante el barrido de los pulmones por la tráquea, tres veces, con alícuotas de 1 ml de solución salina fría, y seguidamente se cosechan los pulmones mediante el llenado con formalina, y se permite la fijación durante un mínimo de un día. Se preparan conteos de células sanguíneas blancas tomadas del lavado. Además, se preparan de inmediato los líquidos de lavado para la citocentrifugación, y se realizan conteos diferenciales de de células. Se tiñen los cortes de citocentrifugación con un tinte de Wrights-Giemsa. Se tiñen secciones enteras de pulmón con tinte de hematoxilina y eosina para la evaluación morfométrica de la gravedad del infiltrado inflamatorio en las ubicaciones peribronquiales alrededor de los pellets de

Sephadex. Para cada animal se preparan tres secciones (inicial y 2 pasos a intervalos de 100 μm), para el análisis de área o de diámetro de inflamación, aproximadamente a razón de 5-8 pellets de Sephadex /ratón. Se lleva a cabo el análisis de la formación de imágenes morfométricas para evaluar la inflamación. Es posible llevar a cabo un protocolo incremental mediante el uso de ratas de Lewis, con la modificación de que los animales se sacrifican por eutanasia el día 1.

Modelo ratón de enfermedades alérgicas de las vías aéreas, mediante el uso de sistema del Flexiglass

En este modelo, se utilizaron los animales en grupos de 10 (ratones BALB/c macho de 8 - 10 semanas de edad) para evaluar la enfermedad de las vías respiratorias. Los ratones se dejan en cuarentena durante 14 días. En los días 0 (el primer después del final de la cuarentena de 14 días) y en el día 7, se inmunizan los animales experimentales por inyección intraperitoneal (i.p.) de una mezcla de ovalbúmina (OVA; 10 μg) e hidróxido de aluminio (Alum; 2 mg) en agua estéril. Se inmuniza un segundo grupo de animales con agua estéril solamente, y sirve como un control no inmunizado (negativo). En los días 13, 14, 15 y 16, se entrega dexametasona (control positivo), compuesto de ensayo vehículo solamente mediante cebado oral (alimentación forzada) (todo ello a razón de 10 mg/kg y con un volumen de dosificación de 10 ml/kg) dos veces por día. Se exponen los animales a ovalbúmina en los días 14 y 15. Las exposiciones a la ovalbúmina se generan poniendo en aerosol ovalbúmina agregada por calor al 1 % (huevo de gallina, tipo V; Sigma, St. Louis, MO), diluido con aire filtrado, y seguidamente se entrega a las cámaras de exposición durante 3 horas (H2000, Hazelton Systems). La

concentración total de la masa de ovalbúmina se determina mediante análisis gravimétrico de muestras de filtro tomadas cada hora durante la exposición. La concentración teórica de la masa de ovalbúmina es de 4 mg/m^3. Se mantienen las temperaturas de la cámara a 26 ± 2 °C y las luces con un ciclo de 12 horas de encendido/apagado. A los animales se les suministra alimento (Teklad™, dieta certificada para roedores (Teklad, Madison, WI)), *ad libitum* excepto durante el periodo de exposición de 3 horas. El agua está disponible a*d libitum* a lo largo de la duración del estudio.

En el día 17, se anestesian los animales y se verifica la función pulmonar (respuesta a la exposición a la metacolina) mediante técnicas de oscilación forzada (FlexiVent). Se mide el grado de hiperrespuesta de las vías aéreas (AHR, Airway hiperresponsiveness) frente a concentraciones crecientes de metacolina en aerosol (MCh) mediante el uso de un analizador FlexiVent (SCIREQ, Montreal, Canadá). En pocas palabras, se anestesia cada ratón con una solución (250 mg/kg; 0.02 ml/g; 1,2% (peso/volumen) w/v) de 2,2,2-tribromoetanol en ter-etanol al 0,8% (2-metil-2-butanol)) i.p. y se lo coloca sobre una almohadilla calefactora. Se rasura la piel del cuello y se efectúa una pequeña incisión en la piel arriba de la tráquea. Después de haberse separado los lóbulos de la glándula salivar, se efectúa una pequeña incisión en la tráquea, y se coloca una cánula en la tráquea con un casquillo para aguja calibre 20 de punta roma. Se asegura la cánula mediante hilo de sutura, se hala la piel hacia atrás y se la asegura mediante adhesivo cianoacrilato. Se lleva a cabo la ventilación a través de la cánula mediante maniobras de presión positiva sobre el aparato de Flexivent. Una vez en el ventilador, se administra pancuronio (paralítico, 0,5 mg/kg) por vía i.p. Se supervisa el latido cardíaco mediante un Grass Instruments Recorder con

tacógrafo. Los cambios en los latidos cardíacos superiores a 50 bpm con respecto a la línea de base requieren un suplemento de anestesia (Avertin, ip). Se dan dosis adicionales de Avertin a razón de 100 mg/kg, y se supervisan los latidos cardíacos del animal durante al menos 60 segundos a efectos de determinar si se necesitan dosis adicionales. Al cabo de las mediciones de línea de base de resistencia y de cumplimiento, se entregan dosis crecientes de metacolina (Mch; 3, 6, 12, 25, 50 mg/ml nebulizador) vía aerosol, y se miden la resistencia y el cumplimiento. Se calcula la resistencia de las vías aéreas para cada concentración de metacolina, y se traza el promedio $\pm$ SEM para todos los grupos de tratamiento. Los cambios en la resistencia pulmonar (es decir, las curvas de dosis de Mch respuesta) se evalúan mediante análisis de dos vías de mediciones repetidas (ANOVA), utilizándose el pos-test de Bonferroni. Todas las otras comparaciones estadísticas se efectúan mediante el uso de ANOVA con el test de comparación múltiple de Dunnett. Se considera significativo un valor de $p < 0,05$.

Después de las mediciones de AHR, se recolecta sangre y se la guarda para su evaluación futura. Seguidamente se sacrifican los animales por eutanasia mediante la inyección de una dosis letal de una solución de eutanasia basada en pentobarbital. Se obtienen células del lavado broncoalveolar de 7 animales por cada grupo experimental o de control mediante la inserción de un catéter en la tráquea y lavando los pulmones 3 veces con 0,8 ml de PBS (sin cloruro de calcio ni cloruro de magnesio). Se determina el total de células de BAL mediante el uso de un hemacitómetro. Las células BAL se centrifugan sobre cortes por citocentrifugación y se tiñen con un tinte Wright-Giemsa modificado. Se cuentan cuatrocientos células, y para cada animal se determina el porcentaje de tipos específicos de células. Se congela la

primera muestra de fluido de lavado (después de la centrifugación) por separado para análisis futuro de citoquina. Se congela la totalidad de los pulmones en seco para análisis futuros.

Se utilizan tres animales de cada grupo que no habían sido sometidos a BAL, para análisis histopatológico, y en sus pulmones se instilan, vía la tráquea, formalina tamponada al 10 %, se retiró y fijó en la misma solución. Por lo general, se examinan tres muestras por tratamiento, cada una de las cuales consistía en múltiples secciones axiales de pulmón. Todas las secciones se tiñen con alcian azul-H&E. Se clasifican las lesiones sobre una base subjetiva. Las lesiones se graduaron como mínimas, pequeñas, moderadas, y marcadas (lo que corresponde a puntajes de severidad 1, 2, 3, y 4, respectivamente), y se les asigna una designación de distribución de sea focalizada, localmente amplias, multifocales, multifocales y coalescentes, o difusas (lo que se corresponde a puntajes de distribución de 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente). El producto de los puntajes de severidad y distribución se promedia para cada grupo de tratamiento.

Inflamación eosinófila de las vías aéreas inducida por prostaglandina D_2

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Shiraishi et al (2004. *J. Pharmacol. Ther. epub as DOI:10:1124/jpet.104.078212*). En pocas palabras, a unas ratas de Noruega marrón macho se les inyecta por vía intravenosa interleuquina-5 de rata o PBS, una hora antes de la administración intratraqueal de agonistas del receptor de prostanoide. Estos agonistas pueden incluir los siguientes: PGD_2, dos agonistas específicos del $CRTH_2$, DK-PGD_2, 15R-metil PGD_2, y 11-deoxi-11-metilen-15-ceto-PGD_2 (MK-PGD_2), un agonista

específico del receptor de DP, BW 245C, un agonista específico del receptor de tromboxano A_2 (TP), -BOP e Indometacina. En algunos experimentos, se administra un antagonista CRTH2/TP entregado por vía oral, Ramatroban, un antagonista de DP entregado por vía intravenosa, BW A868C, o un antagonista de TP entregado por vía intravenosa, dos horas antes de la administración de los agonistas. Las ratas se sacrifican por eutanasia a las 2, 8 y 24 horas después de la administración del agonista. La acumulación de las células inflamatorias en la traquea y en los pulmones se recupera mediante lavado broncoalveolar para los conteos de células, se evalúan mediante examen histológico. En un experimento separado, las ratas reciben una inyección intravenosa de IL-5 (0,2 ng/kg) o de PBS una hora antes de la administración intratraqueal de PGD_2 (100 nmoles/animal) o de vehículo. Se recolecta una muestra de sangre periférica cada hora después de la dosis de IL-5, para la evaluación hematológica.

Inflamación murina alérgica

Los detalles completos del protocolo se han descrito en: Fujitani et al. (2002 J. Immunol 168:443-449) y en Matsuoka et al. (2000. *Science 287: 2013-2017*). En pocas palabras, se inmunizan ratones transgénicos y de tipo salvaje con 10 μg de ovalbúmina (OVA) en hidróxido de aluminio 0,2 ml (Alum) en los días 0 y 14. En el día 21, se exponen los ratones a OVA en aerosol (50 mg/ml en solución salina estéril) durante 20 minutos. En los días 1 y 3 después de la exposición al OVA, los ratones son sacrificados bajo eutanasia, se efectúa el lavado broncoalveolar, y se evalúa el fluido de lavado por conteo diferencial de células.

Rinitis alérgica en roedores anestesiados

En este modelo, descrito por ejemplo, por Arimura et al. (2001 *J. Pharmacol. Ther. 298:411-419)* se sensibilizan conejillos de Indias (cobayos) a OVA dos veces mediante la inhalación de una solución en aerosol de OVA al 1 %, durante 10 minutos. A los 7 días después de la segunda sensibilización, los animales son anestesiados, y se los ventila artificialmente mediante una cánula traqueal por medio de un respirador. Se inserta otra cánula de vidrio en la nasofaringe desde el lado de la laringe, y se insufla de manera continua una cantidad fija de aire al interior de la cavidad nasal vía la cánula nasal mediante el uso de otro respirador. Se supervisa la presión de insuflado mediante un transductor de presión conectado al brazo lateral de la cánula nasal como una indicación de la presión intranasal. Se lleva a cabo la exposición al antígeno nasal mediante la generación de un aerosol de OVA al 3% entre la cánula nasal y el respirador del animal durante 3 minutos mediante el uso de un nebulizador ultrasónico, y seguidamente se mide la presión intranasal durante 30 minutos. Se recupera la secreción nasal y la nariz, para su evaluación posterior.

También se describe por completo un modelo de rinitis alérgica bifásica en cobayos conscientes en: Arimura et al. (2001 *J. Pharmacol. Ther. 298:411-419)*.

Modelo de conjuntivitis alérgica

Se describen detalles completos del protocolo en: Arimura et al. (2001 *J. Pharmacol. Ther. 298:411-419)*. En pocas palabras, se aplica tópicamente una solución de OVA al

2,5% en ambos ojos (10 µl/ojo) de cobayos conscientes que han sido sensibilizados en el protocolo de "Modelo de rinitis alérgica en roedores anestesiados" arriba descrito. Inmediatamente después de la aplicación del OVA, se inyecta tinte azul de Evan (20 mg/kg i.v.) como un marcador de la exudación de plasma. Se cuantifica la cantidad de azul de Evan extravasado en la conjuntiva y en el párpado durante 30 minutos. Independientemente de ello, se aplica histamina al 0,001%, PGD_2 al 0,01%, o una combinación de ambos, a los ojos de los cobayos no sensibilizados, y se determina la exudación de tinte.

Determinación de los niveles de interleuquina-13 en el fluido de lavado broncoalveolar

Se utiliza un kit (equipo transportable) ELISA disponible en el comercio (Biosource, Catálogo # KRC0132) a efectos de determinar los efectos de los compuestos sobre los niveles de Interleuquina-13 (IL-13) en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) tomado de ratas que han experimentado una proliferación e inflamación de las células de sus vías aéreas, inducidas por determinados agentes alérgenos (por ejemplo ovalbúmina, sephadex, prostaglandina D_2).

Después de la recolección, se concentran muestras de BALF al quíntuplo con dispositivos centrífugos Microcon YM-3 (Millipore, Catálogo #42404) y se almacena a -80 °C hasta su uso. Se prepara una reserva patrón de 500 pg/mL mediante la reconstitución del patrón IL-13 provisto en el kit con la cantidad de diluyente especificada en el frasco patrón. A continuación se prepara una curva patrón reduciendo en serie la reserva patrón a 7,8 pg/mL. Se añaden 50 µL de cada punto de la curva patrón, y 50 µL de muestra de BALF concentrada, a la placa de ELISA. A estas muestras se les añaden 150 µL de

conjugado de biotina anti-rata IL-13. A continuación se somete la placa a incubación a la temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente se lava la placa 4 veces con tampón de lavado y con 100 µL de 1-x peroxidasa de estreptavidina, en todas las depresiones. A continuación se someten las muestras a incubación a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Nuevamente, se lava la placa 4 veces con tampón de lavado. Se añaden 100 µL de cromógeno estabilizado a cada depresión, y se somete la placa a incubación a la temperatura ambiente durante 45 minutos. Para detener la reacción, se añaden 100 µL de solución de paro, y se lee la placa a 450 nm. Los niveles de otras citoquinas, que incluyen IL-1β, IL-4, IL-5 y las quimoquinas, pueden evaluarse de manera similar en las muestras de BALF a efectos de determinar el efecto de los compuestos de ensayo sobre la función relacionada con Th-2.

Determinación de la inmunoglobulina E específica de ovalbúmina, en el suero

Los efectos de los compuestos sobre los niveles de la inmunoglobulina E (IgE) del suero en los roedores que han experimentado una proliferación e inflamación de las células de sus vías aéreas, inducidas por agentes alérgenos (por ejemplo, ovalbúmina), pueden medirse mediante el uso de un ensayo desarrollado con referencia a Salgado et al., Allergol. et Immunopathol., 16, 2 (95-98), 1988.

Se toman muestras de ratas que sufren de asma inducido por la inhalación de ovalbúmina, y se guarda a -80 °C hasta su uso. Se recubre la placa de ELISA con 1,25 mg/mL de ovalbúmina preparada en tampón de recubrimiento (carbonato-bicarbonato 0,5 M, pH 9,6, Betil Labs, Catálogo # E107) y se somete a incubación durante la noche a 4 °C. Después de 18

horas, se lava la placa una vez con tampón de lavado (Tris 50 mM, NaCl 0,14 M, Tween 20 al 0,05%, pH 8,0, Betil Labs, Catálogo # E106). Se añaden 200 µL de solución de bloqueo (leche desnatada/PBS al 5 %), y se somete la placa a incubación a 4 °C durante 1 hora. Se diluyen muestras de suero 1:3000 en diluyente para muestras (solución de posrecubrimiento que contiene Tris 50 mM, BSA al 1%, pH 8,0 Tween 20 al 0,05%, Betil Labs, Catálogo # E104). Al cabo de una hora de incubación con solución de bloqueo, se lava la placa tres veces con solución de lavado y se añaden 100 µL de muestra diluida a la depresión adecuada. A continuación se incuban las muestras a la temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la incubación de 3 horas, se lava la placa cinco veces con tampón de lavado. Se diluye en anticuerpo de detección del conjugado de IgE anti-rata HRP (Betil Labs, Catálogo # A110-117P) 1:100 en una solución de leche desnatada al 1 % /PBS. Una cantidad de 100 µL de esta solución se añade seguidamente a la placa, y la placa se incuba durante 1 hora a 4 °C. A continuación se lava la placa otras cinco veces con tampón de lavado. Se prepara el substrato de peroxidasa de TMB (Betil Labs, Catálogo# E102) mediante la adición de volúmenes iguales de substrato de peroxidasa de TMB con solución B de peroxidasa. Una cantidad de 100 µL de substrato se añade a la placa, y se incuba a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se detiene la reacción enzimática mediante la adición de 100 µL de ácido sulfúrico 2 M (Sigma Aldrich). Seguidamente se lee la placa con una longitud de onda de 450 nm.

En el caso de los compuestos (por ejemplo moduladores de CRTH2, inhibidores de CRTH2) útiles para el tratamiento de los trastornos gastrointestinales en los que la inflamación

desempeña un rol, hay una cantidad de modelos animales útiles que pueden utilizarse en el ensayo de los compuestos.

Colitis de TNBS en las ratas

Pueden encontrarse detalles completos del protocolo para un modelo en: Morris et al. (Gastroenterology 96(3):795-803, 1989). En pocas palabras, para inducir la inflamación colónica crónica en las ratas, se inserta un catéter de caucho rectalmente en el colon de manera tal que la punta se halle a 8 cm proximal con respecto al ano. A continuación, se instila ácido 2,4,6-trinitrobencensulfónico (TNBS 5-30 mg) disuelto en etanol al 50 % en el lumen del colon, a través del catéter de caucho. Las ratas son sacrificadas bajo eutanasia en varios momentos (a las 24 horas y durante 1-8 semanas) después de la administración rectal de TNBS, y se examina el tejido del colon en busca de daños, inflamación y ulceración. También se evalúan el peso del colon y la actividad de la MPO (colonic mieloperoxidasa, mielopereoxidasa colónica).

Colitis por TNBS en ratones:

En un modelo de colitis inducido por TNBS se utilizan ratones $C_5$7BL/6 hembra. En pocas palabras, los grupos de ensayo reciben, cada uno de ellos, vehículo o compuesto de ensayo (es decir, compuesto de ensayo (10 mg/kg) o control positivo (dexametasona; 0,5 mg/kg)), mediante cebado oral, dos veces por día con un volumen de dosificación de 10 ml/kg, en los días -1, 0, 1, 2 y una vez, 4 horas antes del sacrificio en el día 3. En el día -1, los ratones se mantienen en ayunas durante 16-20 horas antes de la inyección de TNBS. En el día 0, a los ratones se les efectúa una infusión con 50 µl de solución de TNBS (Sigma) o de vehículo/

por ratón vía catéter rectal en el colon, y el recto se mantiene tapado durante aproximadamente 4-7 minutos. Los animales se llevan de regreso a sus jaulas, y se supervisa su recuperación completa. Se supervisa el comportamiento diariamente. Se miden los pesos corporales cada día y a la terminación. Se sacrifican los ratones bajo eutanasia mediante dislocación cervical y se efectúa la necropsia en el día 3 (72 horas después de la inyección de TNBS) para evaluar las observaciones macroscópicas, las observaciones clínicas del colon, y la recolección de todos los colones en formalina tamponada neutra al 10%, para su evaluación histológica. Las evaluaciones clínicas incluyen la longitud del colon, el peso del colon, las hemorragias, formación estructural, ulceración, sangre en las heces, mucus, diarrea, eritema, adhesión y edema en la necroscopia. La histopatología del colon permite cuantificar el grado de inflamación (por ejemplo macrófagos espumosos, linfocitos e infiltrado de células polimorfonucleares), pérdida glandular y pérdida epitelial mediante la asignación de puntos clínicos para la gravedad y área porcentual afectada. La asignación del puntaje se lleva a cabo de una manera a ciegas. También es posible evaluar el tejido del colon en un ensayo in vitro con MPO (mieloperoxidasa) para establecer la actividad de la enzima MPO. Pueden encontrarse detalles completos del protocolo para un modelo alternativo, en: Dohi et al. (Gastroenterology 119:724-733, 2000). Brevemente, a unos ratones ($C_5$7BL/6; 40 µg/g y Balb/c 36 µg/g) se les administra una solución de TNBS disuelto en una mezcla de solución salina tamponada con fosfato, y seguidamente se mezcla con un volumen igual de etanol para lograr una concentración final de TNBS al 2% en etanol al 50%. En los días 0 y 7, se administra el enema de TNBS a ratones que han sido anestesiados con cetamina y xilazina por medio de una

microjeringa de vidrio equipada con una aguja de intubación gástrica. Tres días después (día 10) se evalúan los tejidos y las células.

Colitis por oxazolona en ratones

Pueden encontrarse detalles completos del protocolo para este modelo en: Kojima et al. (J. Pharmacol. Sci. 96:307-313, 2004). En pocas palabras, se inserta un catéter de metal 4 cm en el lumen del colon a través del ano en el ratón anestesiado. Se administra una solución de oxazolona (0.15 mL/ratón) en el colon a través del catéter. Se reúnen tejidos colónicos de los ratones en los días 0 (antes de la inducción de la colitis), 1, 2, 4 y 7, y se examina en busca de evidencia de colitis y de actividad de mieloperoxidasa (MPO).

En términos generales, puede utilizarse cualquier modelo de colitis, en particular, modelos ratón o rata en los que se utiliza un producto químico, un hapteno o un antígeno, para inducir la colitis.

Alergia gastrointestinal inducida oralmente mediante antígeno, en ratones

Pueden encontrarse detalles completos del protocolo para un modelo, en Hogan et al. (Nat Inmunol. 2(4):353-60, 2001). En pocas palabras, se sensibilizan ratones mediante inyección intraperitoneal de ovalbúmina (50 µg) en hidróxido de aluminio (alum; 1 mg) en solución salina estéril al 0,9% en el día 0. En los días 12 y 15, a los ratones se les administra por vía oral ovalbúmina encapsulada o pellets recubiertas entéricamente con placebo (20 mg) seguido por administración oral de agua acidificada (300 µl, pH 2,0). En algunos experimentos, los ratones se exponen

intragástricamente a ovalbúmina soluble (1 mg) en PBS (200 µl) o PBS de control en los días 12 y 15. Los ratones son sacrificados bajo eutanasia y se miden los parámetros a las 72 horas después de la última exposición al antígeno. Se examina el tejido del tracto gastrointestinal en busca de una inflamación eosinófila. Pueden encontrarse detalles completos de otro protocolo en: Forbes et al. (Gastroenterology 127:105-118, 2004). En pocas palabras, se sensibilizan ratones mediante una inyección intraperitoneal de 50 µg de ovalbúmina/1 mg de alumbre in 200 µL de solución salina estéril al 0.9 % en el día 0. En los días 12, 14, y 16, a los ratones se les administra por vía oral 20 mg de sea pellets de ovalbúmina recubiertas entéricamente sea pellets de placebo, seguido por 200 µL de agua acidificada (pH 2.0). A las 72 horas después de la última exposición al antígeno, los ratones son sacrificados bajo eutanasia, y se miden los parámetros de la enfermedad, de diversas maneras. En algunos experimentos, a los ratones se les inyecta por vía intraperitoneal en los días 0, 1, y 3 sea anticuerpo monoclonal anti-D4 agotador de gG2b sea anticuerpo de control IgG de rata. En el día 4 se determina el grado de la hiperrespuesta bronquial.

Ensayo de mieloperoxidasa

Este ensayo ha sido modificado a partir de descripciones en: Arita et al. (2005 *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7671) y Morris et al. (1989 *Gastroenterology* 96:795). En síntesis, se evalúa cada tejido de colon para establecer los niveles de la actividad de la mieloperoxidasa. Se homogenizan los tejidos en tampón fosfato de potasio (pH 6,0) que contiene bromuro de hexadeciltrimetilamonio al 0,5%, seguido por tres ciclos de sonicación y de congelación-descongelación. El material en

forma de partículas se remueve por centrifugación (13,000 rpm durante 20 minutos a 4 °C). Se añaden 10 µl de material sobrenadante a 90 µl de tampón fosfato de potasio (pH 6.0) que contiene 0,2 mg/ml de o-di clorhidrato de dianisidina (ODD) y peróxido de hidrógeno al 0,006%. Se miden los cambios en la densidad óptica a 460 nm a 25 °C, a intervalos de 30 segundos y de 60 segundos hasta 30 minutos.

Diarrea inducida experimentalmente por un agente alergeno por vía oral

Es posible encontrar detalles completos del protocolo en Brandt et al. (J. Clin. Invest. 112 (11):1666-1677, 2003). En pocas palabras, se sensibilizan unos ratones dos veces, a dos semanas de intervalo, con 50 µg de ovalbúmina/1 mg de adyuvante sulfato de aluminio y potasio mediante inyección intraperitoneal. Dos semanas después, se mantienen los ratones en posición supina 3 veces por semana y se les administra oralmente 250 µL de solución salina estéril que contiene hasta 50 mg de ovalbúmina. Antes de cada exposición intragástrica, se retira el alimento de los ratones durante 3-4 horas con el objeto de limitar la degradación limitante del antígeno en el estómago. La diarrea se evalúa mediante la supervisión visual de los ratones durante hasta 1 hora después de la exposición intragástrica.

Se describen otros modelos de colitis en: Elson et al. (Gastroenterology 109:1344-1367, 1995) y Kim et al. (Scand. J. Gastroenterol 27:529-537, 1992).

Ensayo de la quitinasa

Se induce quitinasa de mamíferos ácida (AMCase) en modelos animales de asma y se encuentra que es elevada en los

asmáticos humanos (Zhu et al, Science (2004) 304:1678-82). Por ello, el AMCase puede ser un biomarcador útil para las enfermedades, y los compuestos que tratan las causas y/o los síntomas del asma pueden bloquear la elevación de la AMCasa. La inhibición directa de la AMCase también puede ser beneficiosa, ya que se ha informado acerca de que los anticuerpos a AMCase mejoran la inflamación y el grado de respuesta de las vías aéreas en los modelos animales.

En la bibliografía científica se han descrito ensayos que incluyen los de Guo et al (J Biol Chem (2000) 275:8032-7) y Zhu et al (Science (2004) 304:1678-82). En los modelos de asma, se sensibilizan los ratones o ratas al agente alergeno (por ejemplo, ovalbúmina) y a la subsiguiente exposición por antígeno en aerosol, para inducir la infiltración pulmonar y la hiperrespuesta de las vías aéreas. Se somete a ensayo la actividad de la quitinasa en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) con el substrato fluorgénico 4-metilumbelliferil (4-MU) (Sigma). Se incuba el BALF con un substrato en tampón citrato/fosfato (0,1 M/0,2 M), pH 5,2, con una concentración de 0,02 mM. A cabo de una incubación a 37 °C durante 15 minutos, se detiene la reacción (volumen final, 110 µl) con 1 ml de tampón glicina 0,3 M/NaOH, pH 10.6, y se mide la 4-metilumbelliferona fluorescente liberada con un fluorímetro (excitación, 350 nm; emisión, 450 nm). Se utiliza una curva patrón de 4-metilumbelliferona (Sigma) para cuantificar la actividad de la enzima. Las concentraciones de la proteína se determinan mediante el kit para el ensayo de proteínas Pierce micro-BCA. Los compuestos útiles para el tratamiento del asma pueden, cuando se los administra en los momentos adecuados durante el desarrollo del experimento, reducir la actividad de la AMCase en el BALF. A título de alternativa, los compuestos que inhiben directamente la

actividad de la AMCase cuando se los administra a los animales o en un entorno in vitro con enzima purificada, también pueden ser útiles para el tratamiento del asma y/o de la alergia.

MODELOS ANIMALES DE PSICOSIS

Se alojan los animales en un entorno de temperatura controlada con libre acceso a alimento y agua. Se permite que los animales se aclimaten a su nuevo entorno y se los trata durante 1 semana antes del inicio del experimento (a efectos de permitir que se acostumbren al investigador). Todos los experimentos se llevan a cabo en un ambiente experimental de temperatura controlada, de sonido atenuado, separado, tranquilo, con un nivel de luz controlado. En el día del ensayo, se retiran el alimento y el agua durante el experimento, y se los reemplaza de inmediato después del experimento de manera tal que ningún animal quede sin alimento ni agua durante más de 8 horas. Se observa la evaluación del comportamiento en uno o más de los modelos siguientes:

Comportamiento estereotípico e hiperactividad inducidos por drogas psicomiméticas

Se coloca cada animal individualmente en una jaula de ensayo de material plástico, y se le permite acostumbrarse a la jaula durante hasta 30 minutos antes de realizar el ensayo. Después del acostumbramiento, a los animales se les administra una droga psicomimética (tal como MK-801, PCP, etc.) y seguidamente se lo vuelve a colocar en la caja de ensayo para la observación de su conducta. La conducta

estereotipada y la actividad motora general son evaluadas por un observador y/o mediante una cámara de video camera/monitor de la actividad, durante hasta 90 minutos después de la inyección: Hashimoto et al., 2005 Brain Res 1033:210-5). Las jaulas de ensayos se limpian a fondo enjugando con alcohol seguido por un enjuagado con agua, y se secan al cabo de cada sesión. Esto remueve cualesquiera indicios olfatorios que un roedor pueda dejar sobre la superficie de la jaula de ensayo. En algunos casos, no se efectúan mediciones de actividad locomotora de línea de base para el tratamiento con droga, hasta 3 días antes del día del ensayo, a efectos de evaluar la actividad motora natural del animal.

Por lo tanto, un programa de estudio típico para la conducta estereotipada y para la hiperactividad se desarrolla como sigue: a los animales se les aplican dosis de compuestos de ensayo 1 hora antes de la inyección sistémica de droga psicomimética, y se los coloca nuevamente en sus jaulas de origen. 30 minutos antes del ensayo de conducta, se colocan los animales en jaulas de ensayo para que se aclimaten. Después del acostumbramiento, a los animales se les inyecta por vía subcutánea una droga psicomimética, y se los vuelve a colocar en sus respectivas jaulas de ensayo. Se registra la conducta mediante un observador y/o un seguidor de video durante hasta 90 minutos post inyección. Después del ensayo de conducta, se colocan los animales de regreso en sus jaulas de origen. Se concede a los animales un período sin droga durante una semana, y se reevalúa la conducta de una manera contraequilibrada. Al final del experimento, se sacrifican los animales bajo eutanasia por inhalación de CO_2 o mediante una sobredosis de pentobarbital (> 120 mg/kg). Cuando sea necesaria la recolección del tejido cerebral a efectos de analizar los niveles de los neurotransmisores y los genes

inmediatos tempranos, se lleva a cabo la decapitación. Si son necesarias muestras de sangre, esto se hace al final del estudio, después de haberse completado la totalidad de las observaciones de conducta. Para tomar muestras de la sangre, los animales se hallan bajo anestesia terminal por isoflurano o pentobarbital, y la toma de muestras tiene lugar en el seno retroorbital mediante punta de pipeta estéril o mediante punción cardíaca con una aguja estéril.

Efectos de los psicomiméticos y de los antisicóticos sobre la cognición (modelo de la inhibición del prepulso)

Se mide la reactividad de sobresalto mediante cámaras de sobresalto. Cada cámara consiste en un cilindro de 8,2 cm de diámetro de plexiglass, transparente y no restrictivo, apoyado sobre una plataforma de 2,5 x 25,5 cm dentro de una caja ventilada. Un altavoz de elevada frecuencia dentro de la cámara produce tanto un ruido de segundo plano, continuo, de 65 decibelios (dB) como intervalos de dB acústicos. Las vibraciones del cilindro de plexiglass causadas por la respuesta de sobresalto del cuerpo entero del animal se transducen en señales analógicas mediante una unidad de transducción fijada a la plataforma. Las señales se almacenan en una computadora. La sesión de ensayo de PPI consiste por lo general en una presentación aleatorizada de pruebas de sobresalto (pulso de 120 dB), pruebas de prepulso (prepulso de 60-90 dB que preceden inmediatamente un pulso de 120 dB) y pruebas sin estimulo. Esta sesión dura usualmente 15-20 minutos. Los estímulos acústicos no perjudican la audición de los animales.

Por lo tanto, un programa de estudio típico para PPI puede desarrollarse como sigue: a los animales se les aplican

dosis de los compuestos de ensayo o de las drogas antipsicóticas (i.p. o s.c.). Inmediatamente después de esta inyección, a los animales se les aplica una inyección sistémica (i.p. o s.c.) de sea vehículo sea droga psicomimética, y 10 minutos después se los coloca en cámaras de sobresalto. Se presenta un nivel de ruido de segundo plano durante un periodo de aclimatación de 10 minutos, y seguidamente la sesión de ensayo de PPI (consiste en una presentación de pruebas de sobresalto (pulso de 120 dB), pruebas de prepulso (prepulso de 60-90 dB que preceden inmediatamente un pulso de 120 db) y pruebas sin estímulo) empieza, y dura 15 minutos. Al final de la sesión de ensayo, se devuelven los animales a sus jaulas de origen. En el caso de no tratamiento, la sesión de ensayo de línea de base puede tener lugar hasta de 5-7 días antes de la sesión de ensayo tratada con droga. Después del ensayo de conducta, se llevan los animales de regreso a sus jaulas de origen. Se concede a los animales un período sin droga de una semana, y se reevalúa su conducta de una manera contraequilibrada. Geyer et al. (2001) Pscychopharmacology 157(2-3) 117-154 hacen una revisión del uso de los modelos de PPI para el estudio de la esquizofrenia.

Modelo de natación forzada por depresión

Es posible clasificar los compuestos descritos en la presente en base a su capacidad para aliviar la depresión inducida en un modelo de natación forzada para roedores. Ejemplos de tales protocolos se encuentran en: Porsolt et al. 1977 Arch Int Pharmacodyn Ther. 229:327-336 y Porsolt et al. 1979 Eur J Pharmacol. 57:201-210.

En este modelo se coloca el animal en un cilindro de plexiglass que contiene agua y desde el que no hay una manera obvia de escapar. El animal alterna entre natación vigorosa e

inmovilidad. En los animales, los períodos de inmovilidad representan un estado de desesperación. Los animales que han recibido dosis de anti-depresivos conocidos muestran una disminución en la duración de su inmovilidad. Los periodos de inmovilidad los mide un observador provisto de un cronómetro.

Modelo de depresión: cola suspendida

El ensayo de la suspensión de la cola es un ensayo para la clasificación de los compuestos anti-depresivos. Puede hallarse un ejemplo del protocolo en: Steru et al. 1985 Psychopharmacology 85 : 367-370.

Este modelo, lo mismo que el modelo de la natación forzada, coloca los animales en una situación que resulta en la alternación de movimientos vigorosos y períodos de inmovilidad. En el ensayo, se suspenden los animales de sus colas desde otros objetos y el piso. Lo mismo que el ensayo de la natación forzada, los animales tratados con anti-depresivos conocidos muestran menores períodos de inmovilidad. Estos períodos de inmovilidad los mide un observador provisto de un cronómetro.

Modelos animales para evaluar la memoria y la capacidad cognitiva

Para los pacientes humanos hay una cantidad de ensayos que pueden utilizarse para medir la capacidad cognitiva. Los ensayos útiles incluyen el MMSE (Mini-Mental State Examination, Examen del Estado Minimental), el ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale, Escala para la Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer), el BNT (Boston Naming Test, Ensayo de la Denominación de Boston), y el TK (Token Test, Ensayo de Fichas). Los puntajes de las pruebas por lo general se analizan determinando el incremento o

disminución porcentual a lo largo del período de prueba en comparación con la línea de base al inicio del período de ensayo. Estas pruebas y otras, pueden utilizarse para evaluar la efectividad de los agentes utilizados para el tratamiento o prevención del deterioro cognitivo.

En el análisis de los agentes protectores de la memoria candidatos, estas pruebas pueden ser útiles para medir el efecto de un compuesto de ensayo sobre la capacidad cognitiva en un modelo animal. Hay una amplia gama de tales pruebas que pueden utilizarse para evaluar los compuestos candidato.

Un ensayo útil es el que implica la evaluación de la memoria/atención de trabajo en los ratones. En pocas palabras, el efecto de un compuesto sobre la memoria espacial de trabajo puede caracterizarse en los ratones de cierta edad (es decir de una edad de aproximadamente 25 meses) y en los ratones jóvenes (es decir, de una edad de aproximadamente 3 meses). En primer lugar, la memoria de trabajo de los ratones puede comprometerse mediante medios farmacológicos (por ejemplo, un deterioro inducido por la escopolamina). La memoria de trabajo es el almacenamiento temporal de la información (Bontempi et al. 2001 *J Pharm and Exp Therap* 299:297), y ha demostrado ser el tipo primario de memoria que se altera en la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular y envejecimiento (Glasky et al. 1994 *Pharm, Biochem and Behavior* 47:325). Otro ensayo útil para evaluar la memoria de trabajo, es el que mide el Comportamiento de Alternación Espontáneo en los ratones. La alternación espontánea se define como la tendencia innata de los roedores a alternar las elecciones libres en un laberinto-T a lo largo de una serie de pasadas sucesivas (Dember y Fowler 1958 *Sicological Bulletin* 55:412). Se trata de un procedimiento

secuencial que se basa en la memoria de trabajo por cuanto la capacidad de alternar requiere que el animal conserve información específica, que varía de una prueba a otra (Bontempi et al. 2003 *Neurosicopharmacology* Apr 2, 2003, 1-12). Este ensayo es también sensible a parámetros variables, tales como los intervalos de retardo y un aumento en la cantidad de pruebas, como depresión como los tratamientos afectan los procesos de la memoria (Stefani y Gold, 2001 *Journal of Neuroscience* 21:609). En la realización de este ensayo, primero se permite que los ratones exploren un laberinto T para acostumbrarse al aparato. Al día siguiente, se coloca un ratón en una caja de inicio que está conectada a la rama principal del laberinto T. Se mide el tiempo trascurrido entre la abertura de la caja de inicio y la elección de un brazo (latencia de la elección). El ratón queda confinado en el brazo elegido durante una cantidad establecida de tiempo (por ejemplo, 30 segundos) y seguidamente se lo lleva de regreso a la caja de inicio para las pruebas consecutivas restantes en una sesión de ensayo (Bontempi et al, 2003). El rendimiento de la memoria de trabajo para cada ratón se evalúa mediante el porcentaje de alternación a lo largo de las pruebas en la sesión de ensayo. El porcentaje se define como el ingreso en un brazo diferente del laberinto T a lo largo de pruebas sucesivas.

El ensayo DNMTP (*Delayed Non-Matching a Place*, Falta de Concordancia Retardada con Respecto al Lugar) es otro modelo animal útil para ensayar el efecto de un compuesto sobre la capacidad cognitiva. En este ensayo, los ratones se entrenan y prueban en un laberinto radial de ocho brazos elevado (Levin E. y Calddepres, DP (2006) Neurobiol Learn and Memory 86(1) 117-122) con una caja central de partida colocada en el centro de un ambiente, habiendo diversas imágenes y objetos

colocados alrededor del ambiente para servir como indicios espaciales. Cada brazo tiene una copa de pellets de alimento en su extremo alejado. Los animales, privados de alimento, se habitúan al aparato con todos sus brazos abiertos y se los ceba a lo largo de un par de períodos de exploración libres de exploración antes del día de ensayo. El periodo de exploración cesa cuando se han visitado todos los brazos y se han consumido todas los pellets de alimento (Bontempi et al 2001 (supra), 2003 (supra)). Seguidamente se entrenan los animales a la regla del DNMTP. Una sesión consiste en múltiples pruebas que están separadas entre sí en un intervalo definido. Una prueba consiste en una fase de estudio (dos corridas forzadas) y en una fase de prueba (dos corridas de elección). En la fase de estudio, al animal se le dan dos corridas forzadas consecutivas en brazos abiertos diferentes. Una corrida forzada es cuando el laberinto se abre permitiendo que el animal viaje recorriendo para recolectar la pella de alimento y volver a la caja de partida. Después de la segunda fase forzada, tiene lugar la fase de ensayo. Dos puertas se abren simultáneamente para dar inicio a la primera corrida de elección. Una de las puertas revela el primer brazo que ha sido visitado durante la fase de estudio, y el otro es un brazo adyacente aún no visitado. Una vez que el animal haga una elección y seguidamente vuelva a la caja de partida, se abre el siguiente par de puertas (segunda corrida de elección). La segunda corrida de elección consiste en que se visita el segundo brazo en la fase de estudio y un brazo nuevo adyacente. Durante las corridas de elección, el animal se refuerza solamente cuando ingresa en el brazo que no ha sido visitado anteriormente durante la fase de estudio. Esta es la regla de la no concordancia con el lugar; consistiendo la regla en no volver a un brazo que ha sido previamente visitado. Una vez que un ratón ha sido

entrenado a la regla del DNMTP, es posible introducir periodos de retraso variables entre las fases de estudio y de ensayo. Se permite que los ratones se adapten al paradigma del retardo a lo largo de unos pocos días consecutivos antes del ensayo con el compuesto. El ensayo con el compuesto se lleva a cabo a lo largo de varios días consecutivos seguido por un periodo de cancelación sin entrenamiento con el paradigma, seguido por una inyección de vehículo para la medición del rendimiento de línea de base. Las inyecciones del compuesto de ensayo vehículo se administran antes del inicio de cada sesión de ensayo. Se evalúa la memoria de trabajo mediante la comparación del rendimiento en los días de droga vs. días de línea de base. Se evalúan los efectos de las drogas supuestamente reforzadoras de la cognición, en la tarea de no concordancia retardada con respecto a la posición (Crawley, What's Wrong Con My Mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout mice, Wiley-Liss, New York, 2000). La tarea de DNMTP es similar a las tareas operantes inducidas por programa que incluyen los ensayos de la concordancia retardada y la no concordancia retardada con respecto a la posición en cámaras automatizadas, generalmente utilizadas para las ratas (Bontempi et al., 2001 (supra); Crawley, 2000 (supra)).

Además de estos ensayos de memoria de trabajo descritos en lo que precede, otro modelo animal útil para evaluar el rendimiento cognitivo es el ensayo del reconocimiento de los objetos nuevos (NOR) (Ennaceur & Delacoer 1988, Behavioral Brain Res. 31, 47-49). En pocas palabras, en este ensayo se evalúa la capacidad de los roedores para conservar la memoria de un objeto "familiar" mediante su exposición inicial al objeto "familiar" y seguidamente, al cabo de algún periodo de tiempo, se expone el roedor tanto al objeto "familiar" como

al objeto "nuevo". Si los roedores reconocen el objeto "familiar" gastarán más tiempo explorando con mayor detenimiento el objeto "nuevo". Si se ha perdido la memoria del objeto "familiar", los roedores investigarán ambos objetos por igual. Se evalúan los compuestos de ensayo para establecer su capacidad de prolongar el periodo de tiempo durante el que los roedores pueden conservar la memoria del objeto familiar (medido por la exploración del objeto nuevo).

Se considera que los ensayos de memoria de trabajo tales como los arriba descritos requieren la identificación y uso de información nueva en cada prueba (lo que afecta predominantemente los procesos de atención) y requiere que se utilice la misma información a través de las pruebas.

La tarea del laberinto de agua de Morris (D'Hooge y De Deyn (2001) Brain Res Rev 36 (1) 60-90) es una tarea de navegación espacial en la que un animal utiliza indicios visuales para nadar hacia una plataforma escondida. Se motiva a los animales para que hallen la ruta más rápida, más directa, hacia la plataforma, a efectos de escapar del agua. Típicamente, el ensayo consiste en preentrenar el animal para que se dirija hacia una plataforma visible para someter a ensayo la capacidad del animal para llevar a cabo el componente de procedimiento de la tarea. El entrenamiento de la ubicación de una plataforma escondida sigue a la adquisición de la plataforma visible. Finalmente, una prueba de tentativa ensaya la capacidad del animal para hallar la ubicación espacial que previamente contenía la plataforma oculta. El rendimiento exitoso en la prueba de tentativa significa que el animal gasta de manera significativa más tiempo en el cuadrante entrenado que en los cuadrantes no entrenados. Un déficit en el aprendizaje y memoria se define

como un rendimiento normal en la tarea de la plataforma visible pero como un rendimiento deteriorado en la tarea de la plataforma escondida.

Se han utilizado ampliamente otros ensayos, tales como tareas de evitación, para la clasificación y selección de los compuestos para el refuerzo cognitivo (Crawley, 2000; Sarter et al. 1992 *Psycopharmacology* 107:461). Por ejemplo, en la tarea de evitación pasiva, se coloca un animal en una caja de transferencia que contiene una cámara clara y una cámara oscura (la oscura es la preferencia natural del roedor). Se entrena el animal para que asocie las sacudidas en las patas con las propiedades de la cámara oscura naturalmente preferida. Al día siguiente, se coloca el animal en la cámara clara, y la latencia para ingresar en la cámara oscura evalúa la memoria para la asociación aversiva (Crawley, 2000). Los inconvenientes potenciales de estos ensayos son que los componentes de procedimiento (la capacidad de adquirir, almacenar o recuperar memorias) no pueden diferenciarse de la memoria declarativa (recordar un ítem de información específico) a diferencia del ensayo del laberinto de agua de Morris. La latencia en ingresar en la cámara oscura en el primer día es el único parámetro de control inherente en la tarea de la evitación. Es sabido que la evitación pasiva puede ser afectado por el temor, ya que un animal es afectado negativamente por la sacudida en la pata, por lo que el ensayo se utiliza frecuentemente para complementar otros ensayos de aprendizaje y memoria (Yamaguchi et al. 2001 *Jpn Journal of Pharmacology* 87:240).

Los ensayos de capacidad cognoscitiva se utilizan por lo general en conjunción con ensayos diseñados para descartar artefactos que impedirían que el animal ejecute tareas

complejas. Por ejemplo, los efectos generales sobre la función motora (hiperactividad o sedación) pueden medirse mediante el ensayo de la actividad locomotora, lo que incluye la estereotipia (Crawley, 2000 (supra)). Es posible evaluar la coordinación motora y el equilibrio mediante ensayos tales como el ensayo rotarod. Este ensayo requiere que un ratón camine de manera continua hacia delante sobre un cilindro en rotación para no caerse del mismo (Crawley, 2000 (supra)).

Efectos de los compuestos de ensayo sobre el dolor neuropático en un modelo de ligación del nervio espinal (LNS)

Los compuestos se evalúan de una manera similar a la descrita en el documento US20050143443 Ejemplo 30 (párrafo 224). Unas ratas Sprague-Dawley macho adultas (Harlan, Indianápolis, IN) tienen libre acceso a alimento y agua y se los mantiene en un programa de 12:12 horas de luz /oscuridad durante la duración total del estudio. La colonia animal se mantiene a 21 °C y bajo una humedad del 60%. Se utiliza el modelo ANL (Kim y Chung (1992)). Se utiliza el dolor para inducir el dolor neuropático crónico. Se anestesian los animales con isoflurano, se retira el proceso transversal izquierdo L5, y se ligan apretadamente los nervios espinales L5 y L6 con sutura de seda 6-0. Seguidamente se cierra la herida con suturas internas y broches externos. Se retiran los clips de la herida al cabo de 10-11 días después de la cirugía. Se determina el efecto de los compuestos de ensayo sobre el ensayo de la alodinia mecánica. Se evalúan los valores de la línea de base, post-lesión y post-tratamiento para la sensibilidad mecánica, mediante el uso de filamentos 8 Semmes-Weinstein (Stoelting, Wood Dale, Ill., USA) con diversas rigideces (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5 y 15 g) o con cabellos de von Frey de acuerdo con el método arriba-abajo (Chaplan et al. (1994) J Neurosci Methods 53:55-63). Se

colocan los animales sobre una plataforma metálica perforada y se les permite aclimatarse a su entorno durante un mínimo de 30 minutos antes del ensayo. Se determinan la media y el error estándar (SEM) para cada animal en cada grupo de tratamiento. Ya que normalmente este estímulo no se considera doloroso, los incrementos, inducidos por la lesión, en la respuesta en este ensayo, se interpretan como una medida de alodinia mecánica. Después de una lectura de línea de base, se administra el compuesto de ensayo y se registran las lecturas cada 2 horas hasta 8 horas después de la administración del compuesto. Se utiliza el anti-convulsivo, gabapentina, como un control positivo. Se efectúan los análisis estadísticos mediante el uso del Prism™ 4.01 (GraphPad, San Diego, CA). Se determina la hipersensibilidad mecánica en la pata lesionada, para lo cual se comparan los valores de las patas contralateral a ipsilateral dentro del grupo del vehículo. Se analizan los datos mediante el uso del ensayo Mann-Whitney. Se ensaya la estabilidad de los valores de las patas lesionadas del grupo del vehículo a lo largo del tiempo, mediante el uso del análisis de dos vías de Friedman de la varianza por rango. Se analiza el efecto del compuesto de ensayo en cada instante de tiempo mediante la realización de un análisis de una vía de Kruskal-Wallis de varianza por rango, seguido por una prueba post hoc de Dunn o por una prueba de rango signado de Mann-Whitney.

Efectos de los compuestos de ensayo - Modelo de dolor quirúrgico

Los compuestos se evalúan de un manera similar a la descrita por Whiteside et al. (Br. J. Pharmacol (2004) 141:85-91). En pocas palabras, unas ratas bajo anestesia general, experimentan una incisión quirúrgica mediante el uso

de una técnica aséptica en la superficie plantar de la pata posterior de una manera que incide la piel y la fascia plantar de la pata, empezándose a 0.5 cm desde el borde próximo al talón y que se extiende 1 cm hacia los dedos. Se eleva e incide longitudinalmente el músculo plantar. Después de hemostasis con presión suave, se opone la piel con dos suturas interrumpidas. El sitio de la herida se trata con povidona-yodo y polvo antibiótico, y se permite que las ratas se recuperen en su jaula de origen. Veinticuatro horas después de la cirugía, se evalúan los umbrales con respecto a los estímulos dolorosos. Las evaluaciones utilizadas pueden incluir hiperalgesia mecánica mediante el uso de la técnica de la presión de la pata (Randall & Selitto, (1957) Arch. Int. Pharmacodynam., 3:409-419), alodinia táctil mediante el uso de cabellos de Frey de acuerdo con el método de arriba-abajo (Chaplan et al. (1994) J Neurosci Methods 53:55-63), y soporte del peso del miembro posterior mediante el uso de un medidor de incapacitancia (Stoelting, CA). Después de las mediciones de respuestas de la línea de base 24 horas después de la cirugía, los compuestos pueden administrarse vía las rutas IP, PO, SC, y o IV; y a.C. se evalúan las acciones analgésicas y/o antialodínicas a las 1, 3, 5, y 24 horas después de la droga. Se analizan los datos de respuesta de umbral mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido por análisis post hoc adecuado tal como las pruebas de Fischer PLSD.

Modelos animales para evaluar la polaquiuria, incontinencia urinaria, y trastornos relacionados

Es posible evaluar los compuestos en cuanto a su efecto sobre la cistitis inducida por la ciclofosfamida en las ratas, cobayos, perros, etc. como se describe en: Ozawa et

al., The Journal of Urology, the 162nd volume, the 2211 - 2216th page, 1999 y Boucher et al., The Journal of Urology, the 164th volume, the 203 - 208th page, 2000. Carlo Alberto Maggi et al. (Journal of the Autonomic Nervous System, the 38th volume, the 201 - 208th page, 1992) describen un modelo de función de vejiga sobreactiva que puede utilizarse para evaluar la actividad del compuesto.

Ensayo de emesis

La capacidad de los compuestos descritos en la presente para suprimir las náuseas y los vómitos, puede ensayarse como se describe en Sharkey et al. (2007) European Journal of Neuroscience, 25: 2773-2782. En pocas palabras, a unos hurones macho adultos (900-1500 g, Mustela putoris furo, Marshall Research Laboratories, NY, USA) se les hace ayunar durante la noche antes de los experimentos, pero se les da libre acceso a agua. Se administra por vía ip (por ejemplo dimetilsulfóxido al 2 %, Tween 80 al 1 % en solución salina fisiológica) o agente de ensayo (por ejemplo el compuesto inhibidor FAAH a 1-2 mg/kg) 15 min antes del agente emético, morfina 6 glucurónido (0,05 mg/kg, s.c., M6G, Lipomed, Arlesheim, Suiza). Se observan los hurones durante 1 h para contar la cantidad de episodios eméticos (definidos por contracciones abdominales rítmicas con la boca abierta y náuseas evidentes (definido por náuseas con la expulsión de saliva y de jugos gástricos). También se mide la actividad en el período de observación mediante el recuento de la cantidad de minutos en los que el hurón realiza movimientos voluntarios. Los datos se presentan como media ± SEM para los valores n de, por ejemplo, 5-8 animales por grupo. Los datos se comparan entre si mediante el uso de Anova seguido por un test post hoc de Bonferroni, y se consideran estadísticamente significativos si $P < 0.05$.

Ensayos electrofisiológicos

Los compuestos descritos en la presente pueden ensayarse para establecer sus efectos sobre la actividad de los canales de potasio en hERG (productos relacionados con los genes), en los humanos. Los canales de hERG se expresan en un riñón humano embriónico en una línea de células de riñón (HEK293) que carece de canales hERG endógenos. Las células HEK293 se transfectan de manera estable con hERG cDNA. Los transfectantes estables se seleccionan por coexpresión con el gen de resistencia de G418 incorporado en el plásmido de expresión. Se mantiene la presión de selección mediante la inclusión de G418 en el medio de cultivo. Las células se cultivan en medio Eagle modificado con Dulbecco / mezcla de nutrientes F-12 (D-MEM/F-12) suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 100 U/mL penicilina G sodio, 100 µg/mL de sulfato de estreptomicina y 500 µg/mL G418 o similar. Las células se mantienen en incubadoras de cultivos de tejido a 37 °C en aire humedecido al 95 %, atmósfera de CO_2 al 5 %, manteniéndose las reservas en almacenamiento criogénico. Las células utilizadas para la electrofisiología se utilizan como revestimiento en platos de cultivo de material plástico.

Se preparan una solución de ensayo, artículos de control positivo tales como E-4031, (500 nm), terfenadina, (60 nm), o cisaprida (100 nM) frescos, diariamente en solución salina fisiológica tamponada con HEPES (HB-PS) (composición en mM): NaCl, 137; KCl, 4,0; $CaCl_2$, 1.8; $MgCl_2$, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH ajustado a 7,.4 con NaOH o similar. Todas las soluciones de ensayo y de control también contienen dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,3%. Por lo tanto, la solución de control de vehículo es HB-PS + DMSO ≥ 0,3%.

Se transfieren las células a la cámara de registro, y se los expone a una superfusión con solución de control vehículo. La solución de micropipeta para los registros de patch clamp de las células está compuesta, expresado en (mM): aspartato de potasio, 130; $MgCl_2$, 5; EGTA, 5; ATP, 4; HEPES, 10; pH ajustado a 7.2 con KOH o similar. Se lleva a cabo el registro a una temperatura de 35 ± 2 °C. Las micropipetas para el registro de patch clamp están hechas de tubos capilares de vidrio mediante el uso de un empujador de micropipetas P-97 (Sutter Instruments, Novato, CA). Se utiliza un amplificador comercial de patch clamp para los registros de células enteras. Antes de la digitalización, los registros actuales son filtrados en pase bajo con una frecuencia de un quinto.

Las células que de manera estable expresan el hERG se mantienen a -70 a -80 mV. El desencadenamiento y la activación del estado constante de la corriente de hERG debido al compuesto de ensayo se mide mediante el uso de un patrón de pulsos con amplitudes fijas (prepulso de condicionamiento: +20 a +40mV para 1 seg; repolarización a -50 mV seguido por repolarización a -70 mV repetido a intervalos de 5 -10 segundos. Cada registro puede terminar con una aplicación final de una concentración supramáxima de un artículo de control positivo (por ejemplo E-4031, 500 nM), para evaluar la contribución de las corrientes endógenas. La corriente no bloqueada remanente puede seguidamente restarse digitalmente off-line de los datos a efectos de determinar la potencia de la sustancia de ensayo para la activación del hERG.

El estado constante se define mediante la velocidad constante limitante del cambio a lo largo del tiempo (dependencia lineal con respecto al tiempo). El estado constante antes y después de la aplicación del compuesto de ensayo se utiliza para calcular el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración. La activación porcentual en el grupo de ensayo se compara con el grupo de control del vehículo mediante el uso de ANOVA de una sola vía seguido por el test de comparación múltiple de Dunnett (JMP Version 5.0.1, SAS Institute, Cary, NC).

Se aplica el compuesto de ensayo a diferentes concentraciones a las células, a efectos de determinar el efecto sobre la amplitud de la corriente del hERG. Se determina el valor promedio de al menos 3 células para cada grupo ± el error estándar de la media (SEM), y se lo compara con los efectos sobre los artículos de control positivo.

ENSAYOS DE SELECTIVIDAD

Medición de la selectividad

Los compuestos descritos en la presente pueden analizarse para establecer su selectividad con respecto al objetivo, mediante el uso del GPCRScreen™ (MDS Pharma Services; en todo el mundo, Taiwán inclusive) que clasifica y selecciona los compuestos en cuanto a su actividad contra 92 receptores diferentes acoplados a la proteína G humana.

Ensayos de la selectividad de la serina hidrolasa

Los compuestos (por ejemplo los inhibidores de FAAH, los inhibidores de MAGL, los inhibidores duales de FAAH/MAGL) pueden someterse a ensayos a efectos de determinar su capacidad para modular (por ejemplo, para inhibir) la actividad de otras serina hidrolasas. Por lo tanto, los

compuestos descritos en la presente pueden evaluarse en cuanto a su capacidad de modular la actividad (por ejemplo, para inhibir) de otras serina hidrolasas, lo que incluye la enzima del corazón triacilglicerol hidrolasa (TGH; Alam et al. 2002 Biochemistry 41:6679-6687), la arilacetamida deacetilasa (AAD; Trickett et al. 2001 J Biol Chem 276:39522-39532), la carboxilesterasa 1 (CE-1; Redinbo et al. 2003 Biochem Soc Trans 31:620-4), la lipoproteína lipasa (LPL; Stein y Stein 2003 Aterosclerosis 170:1-9) y la hidrolasa del cerebro KIAA1363 mediante el uso de los procedimientos descritos en Lichtman et al. 2004 Journal Pharmacol and Experimental Therapeutics 311:441-448. Por otra parte, Leung et al. 2003 Nat Biotechnol 21:687-691 describen un filtro proteómico funcional en el que los compuestos de ensayo se evalúan en cuanto a su capacidad de etiquetar las serina hidrolasas mediante una sonda FP-rodamina sitio-dirigida. Los compuestos de ensayo se ensayan sobre un intervalo de concentraciones (100 pM-100 μM) contra las fracciones soluble y de membrana de los proteomas de los tejidos (por ejemplo cerebro, corazón y riñón de ratón, rata, o humano), y a partir de estos datos, se determinan los valores de IC_{50} para establecer las hidrolasas que presentan una sensibilidad a uno o más inhibidores. Las hidrolasas sensibles al compuesto de ensayo se identifican seguidamente mediante el uso de sondas de FP biotiniladas como se describe en Liu et al. 1999 Proc Natl Acad Sci USA 96:14694-14699 y procedimientos de espectrometría de masa con avidina, como se describe en Kidd et al. 2001 Biochemistry 40:4005-4015. En pocas palabras, unos tejidos de ratón se homogeneizan según Dounce en tris tampón (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 8.0) con sucrosa 320 mM, y se separa mediante centrifugación de alta velocidad a 4°C. Las centrifugaciones secuenciales a 1.100 *g* durante 5 minutos y a 22.000 *g* durante 30 minutos permiten obtener la fracción

de membrana, que se lava y resuspende en tampón Tris. El material sobrenadante de la segunda centrifugación permite obtener la solución soluble. Las muestras de proteoma (1 mg/ml) se preincuban con compuestos de ensayo a lo largo de un intervalo de concentraciones de 100 pM a 100 μM durante 10 minutos y seguidamente se las trata con fluorofosfato (FP)-rodamina (100 nM) (Patricell et al. 2001 Proteomics 1:1067-1071) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Ambos, el compuesto de ensayo y la FP-rodamina se añaden a partir de reservas de DMSO concentrado, con lo que se obtiene una concentración final de DMSO al 2%. Se apagan las reacciones mediante la adición de 1 volumen de tampón de carga 2x standard SDS-PAGE (Reductor), ejecutado en SDS-PAGE, y se visualiza in-gel mediante el uso de un escáner Hitachi FMBio IIe de lecho plano de fluorescencia (MiraBio, Alameda, CA). Las proteínas etiquetadas se cuantifican mediante la medición de las intensidades de banda integradas (normalizadas para volumen). Las muestras de proteoma de intensidad de banda, tratadas con DMSO solamente, se consideran con una actividad del 100 %, y las intensidades de banda de las proteínas inhibidas por los compuestos de ensayo se expresan como un porcentaje de actividad remanente. Los inhibidores potentes (valores de IC_{50} < 10 nM) también se someten a ensayo a de 0.5 a 50 nM con muestras de proteoma ajustadas a 0.1 mg/ml. Los valores de IC_{50} se determinan a partir de curvas de dosis-respuesta de tres pruebas para cada concentración del inhibidor, mediante el uso de software GraphPad (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Los objetivos enzima se aíslan por afinidad, y se los identifica mediante el uso de sondas de FP biotiniladas (Liu et al., 1999) y procedimientos de espectrometría de cromatografía de masa, como se describió en lo que precede (Kidd et al., 2001).

Incorporación de anandamida

Los niveles de anandamida pueden modularse mediante cambios en la síntesis, degradación (por ejemplo, mediante el FAAH), y secuestración (por ejemplo, incorporación). La incorporación de anandamida ha sido descrita en la bibliografía técnica por una cantidad de grupos, y se han identificado moléculas inhibidoras pequeñas que parecen inhibir este proceso. En algunos casos, estos inhibidores también pueden tener actividades farmacológicas adicionales que incluyen la inhibición del FAAH [Moore et al, Proc Natl Acad Sci (2005) 102:17852-7]. Es posible llevar a cabo ensayos de incorporación de anandamida de manera comercial en laboratorios de contrato tales como MDS Pharma Services (en todo el mundo, Taiwán inclusive, Catálogo no. 315500). Este ensayo es similar a los descritos por Maccarrone et al (J Biol Chem (2000) 275:13484-92), Maccarrone et al (J Biol Chem (1998) 273:32332-9), Bisogno et al (J Biol Chem (1997) 272:3315-23), y Moore et al (Proc Natl Acad Sci (2005) 102:17852-7).

Aquí se describe un ensayo de incorporación de anandamida. En pocas palabras, la incorporación de la [1-14C] anandamida (52 mCi/mmol) puede estudiarse en CHP100 o U937 intactos, que son una línea de neuroblastoma humano y de linfomasa de monocitos leucémicas humana, respectivamente. Las células CHP100 o U937 se resuspenden en su medio de cultivo libre de suero con una densidad de 1 x 106 células/ml. Las suspensiones de las células (2 ml/ensayo) se someten a incubación durante diferentes intervalos de tiempo a 37 °C con [1-14C] anandamida 100 mM; seguidamente se las lava tres veces en 2 ml de medio de cultivo que contiene albúmina de suero bovino al 1%, y finalmente se las

resuspende en 200 µl de solución salina tamponada con fosfato. A continuación se extraen (Maccarrone, 1996, Eur J. Biochem, 241: 297-302), se las resuspende en 0.5 ml de metanol, y se mezcla con 3.5 ml de una mezcla de centelleo líquido Sigma-Fluor de manera de obtener muestras no acuosas (Sigma), y se mide la radioactividad en un contador LKB1214 Rackbeta. Para diferenciar el transporte mediado por proteína de no mediado por proteína, de la anadamida en las membranas de las células, se llevan a cabo experimentos de control a 4 °C. También se llevan a cabo incubaciones (15 minutos) sobre diferentes concentraciones de [1-14C] anandamida (en el intervalo de 0-750 nM) a efectos de determinar los Km y Vmax aparentes de la incorporación mediante el análisis de Lineweaver-Burk (en este caso, la incorporación a 4 °C se resta de la de a 37 °C). La incorporación de la anandamida se expresa como picomoles de anandamida incorporada por cada minuto/mg de proteína. El efecto de los diferentes compuestos de ensayo sobre la incorporación de anandamida se determina mediante la adición de cada compuesto de ensayo directamente al medio de incubación con las concentraciones seleccionadas. La viabilidad de las células al cabo de cada tratamiento se verifica con azul tripano. Cabe destacar que no se observa ninguna ligazón específica de [^{3}H]CP55940, un canabinoide potente, con membranas de plasma de las células CHP100, y que las células U937 apenas expresan niveles detectables de CB1 mRNA y niveles muy bajos de CB2 mRNA; por lo tanto, no es probable que la ligazón de [$^{1-14}$C] anandamida con los receptores de CB interfiera en los experimentos de incorporación.

PDE4

El PDE4 es la mayor enzima metabolizadora de cAMP-que se

encuentra en las células inflamatorias e inmunocélulas. Se están desarrollando activamente pequeñas células inhibidoras de PDE4 para el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación de las vías aéreas, asma incluido. Los ensayos de PDE4 se llevan a cabo comercialmente por organizaciones de investigación por contrato tales como MDS Pharma Services (en todo el mundo, Taiwán inclusive, Catálogo no. 154000). Este ensayo es similar al descrito por Thompson et al (Adv Cyclic Nucleotide Res (1979) 10:69-92], Nicholson et al (Trends Pharmacol Sci (1991) 12:19-27], y Cortijo et al (Br J Pharmacol (1993) 108:562-8].

Ensayo de la inhibición del tipo 2 de la amida hidrolasa de ácidos grasos

La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir el tipo 2 de FAAH humano (huFAAH-2; FAAH-2) se evalúa en un ensayo en el que se emplea proteína de membrana preparada a partir de células Cos7 células transfectadas de manera transitoria con huFAAH-2 cDNA (Catálogo # $TC_{10}6934$, Origene, Rockville, MD). En pocas palabras, se diluye 0,37 uCi/mL de oleoíl-[^{3}H]-etanolamida (OEA, American Radiolabeled Chemicals) en tampón A (Tris-HCl 10 mM, pH 6,5, EDTA 1 mM y 0.1 mg/ml de albúmina bovina libre de ácidos grasos) con OEA no etiquetado de manera de obtener 5 μM en el ensayo (200 μl de volumen final). Se añaden diferentes concentraciones de compuestos de ensayo, y se da inicio a la reacción mediante la adición de 20 μg de membranas. Al cabo de 10 min a 37°C, se detiene la reacción sobre hielo mediante la adición de 10 ul de una solución ácida (KPO_4 0,5 M ajustada a pH 2.1 con ácido fosfórico). El producto [^{3}H]-etanolamina se separa del OEA por adsorción diferencial en carbón, y por conteo en un contador de centelleo de microplaca.

Tubulina

Durante la mitosis, el ADN de una célula se replica y seguidamente se divide en dos células nuevas. El proceso de la separación de los cromosomas recién replicados en dos células en formación, hace intervenir las fibras de husillo construidas con microtúbulos, que a su vez están formados por cadenas largas de subunidades de proteína más pequeñas llamadas tubulinas. Los microtúbulos de husillo se fijan a los cromosomas replicados, y empujan una copia a cada lado de la célula en división. Sin estos microtúbulos, la división de la célula no es posible. Los ensayos de la inhibición de la tubulina se llevan a cabo a cabo de manera de una manera similar a las descritas en Bacher et al (Pure y Applied Chemistry (2001), 73:1459-1464) y Li y Sham (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2002), 12:1663-1702) incluyéndose las referencias descritas en las mismas. A título de alternativa, es posible ensayar la inhibición de la tubulina mediante el uso del ensayo de polimerización de la tubulina *in vitro* (catálogo # CDS01-B; Cytoskeleton, Denver, Colorado). Se ensaya la tubulina liofilizada rica en proteínas para establecer el efecto de los compuestos de ensayo sobre la polimerización de la tubulina de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante. En pocas palabras, cada compuesto experimental (10 ul de 10X de la reserva) se incuba con material sobrenadante tubulina suplementado con GTP (90 uL) en una placa de 96 depresiones. La incubación se efectúa en una lectora de placas Molecular Devices a 37 °C, y se registran lecturas de absorción a 340, registrados cada minuto durante 1 hora.

PLA2

La fosfolipasa A2 desacila los fosfolípidos de membrana de manera de generar, entre otros productos, ácido araquidónico que es precursor para la síntesis de los eicosanoides que incluyen las prostaglandinas y los leucotrienos. Hay primariamente 3 tipos de PLA2s: secretorias (sPLA2), dependientes de calcio citosólico (cPLA2), y PLA2 independiente del calcio (iPLA2). Los tres pueden degradar el substrato sintético 2-deoxi-2-tioaraquidonoílfosfatidilcolinsa (araquidonil tio-PC) a efectos de liberar un tiol que puede ser detectado por el DTNB (ácido ditionitrobenzoico). Por ello, la inhibición selectiva de cualquiera de los tres tipos de PLA2 puede ser detectada mediante la medición de la inhibición de tiol en reacciones análogas mediante el uso de diversas fuentes de PLA2 purificadas o parcialmente purificadas. Adicionalmente, hay una cantidad de ensayos de PLA2 que se han descrito en la bibliografía científica o que se hallan disponibles en el comercio. Por ejemplo, los ensayos de inhibición de PLA2 pueden llevarse a cabo en organizaciones de investigación por contrato tales como MDS Pharma Services (en todo el mundo, Taiwán inclusive, por ejemplo, Catálogo nos. 160000 y 160100) o mediante el uso de kits tales como los suministrados por Cayman Chemical (por ejemplo, Catálogo no. 765021). Las referencias de la bibliografía incluyen: Huang et al (Anal Biochem (1994) 222:110-5), Dillard et al (J Med Chem (1996) 39:5119-36), Reynolds et al. (Anal Biochem (1994) 25-32) y Snyder et al (J Pharmacol Exp Ther (1999) 288:1117-24).

MÉTODOS TERAPÉUTICOS

Los compuestos descritos en la presente o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos

pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención tal como se describe en términos generales en lo que precede, y clases y subclases en la presente, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se describe en términos generales en lo que precede, y en clases y subclases en la presente, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable.

Otro ensayo de la invención se refiere a la alteración de la actividad biológica en una muestra biológica o en un paciente, el cual método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con, un compuesto descrito en la presente o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", tal como se utiliza en la presente, incluye, sin limitación, cultivos de células o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero, o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de ellos.

La alteración de una actividad biológica en una muestra biológica con un compuesto descrito en la presente o con una composición que comprende dicho compuesto, es útil para una variedad de fines que son conocidos de la persona con pericia

en la especialidad. Los ejemplos de tales fines incluyen a título no limitativo, la transfusión de sangre, el almacenamiento de especimenes biológicos, y ensayos biológicos.

Métodos terapéuticos relacionados con FAAH

Se prevé que los compuestos que inhiben la actividad del FAAH son útiles en el tratamiento y/o prevención de una cantidad de los trastornos. Se prevé que los inhibidores del FAAH reducen uno o más síntomas de uno o más de tales trastornos.

Los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, los inhibidores del FAAH) pueden utilizarse para prevenir y/o tratar, por ejemplo, la epilepsia y los daños inducidos por formas de epilepsia, la exposición a las neurotoxinas excitotóxicas, la excitotoxicidad, el daño cerebral isquémico, la isquemia cerebral, lesiones traumáticas (por ejemplo, lesión cerebral), la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis lateral trópica, la esclerosis múltiple, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, glaucoma, dolor, adicción, inflamación, respuestas alérgicas, trastornos de ingesta, baja presión sanguínea, hipertensión, problemas respiratorios, cáncer (crecimiento de tumores), complicaciones de la quimioterapia, asfixia, trastorno del déficit de atención, y las enfermedades gastrointestinales, lo que incluye náuseas y vómitos, úlceras gástricas, diarrea secretoria, íleo paralítico, la enfermedad inflamatoria de los intestinos, cáncer de colon y condiciones de reflujo gastroesofágico.

Glaucoma y trastornos oculares

Los compuestos revelados en la presente (por ejemplo, los compuestos que inhiben el FAAH) pueden utilizarse para prevenir y/o tratar el glaucoma y otros trastornos caracterizados por la hipertensión ocular.

Trastornos del sueño

Los compuestos revelados en la presente (por ejemplo, los compuestos que inhiben el FAAH) pueden utilizarse para prevenir y/o tratar un trastorno del sueño que afecta la capacidad de un sujeto para quedarse dormido y/o para permanecer dormido, y/o los resultados en el sueño no refrescante. La expresión "trastorno del sueño" incluye insomnio, terrores nocturnos, bruxismo, somnambulismo, apnea del sueño, síndrome de las piernas inquietas, sueño no restaurador, trastorno afectivo estacional, los trastornos de ajuste circadianos, y similares.

El insomnio se clasifica típicamente en el insomnio de presentación del sueño, en donde un sujeto necesita más de 30 minutos para quedarse dormido; y el insomnio de mantenimiento del sueño, en donde el sujeto pasa más de 30 minutos despierto durante un período de sueño previsto o, por ejemplo, se despierta antes del momento deseado para despertarse con una incapacidad de volver a dormirse. Los trastornos del sueño incluyen tanto los trastornos endógenos, tales como la apnea del sueño, como los trastornos relacionados con los factores de comportamiento o externos. Por ejemplo, los trastornos del sueño incluyen la dificultad de un sujeto para ajustarse a un nuevo ritmo circadiano, por

ejemplo, debido al "jet lag"; turnos de trabajo nocturnos, ampliados, o irregulares; y similares. Un trastorno del sueño también puede presentarse en un sujeto que tiene otros trastornos, las enfermedades, o lesiones, o en un sujeto que recibe un tratamiento con otras medicaciones, en donde el sujeto como resultado tiene dificultad para dormirse y/o para quedar dormido, o experimenta un sueño no restaurador. Por ejemplo, el método revelado es útil para inducir el sueño en un sujeto que tiene dificultad para dormir como resultado de su tratamiento con quimioterapia, o como un resultado de lesiones, o como el resultado de stress o de otros trastornos tales como depresión, ansiedad, y similares.

Los trastornos del sueño incluyen las condiciones reconocidas por una persona con pericia en la especialidad como trastornos del sueño, por ejemplo, las condiciones conocidas en la especialidad o las condiciones propuestas como los trastornos del sueño o de los que se ha descubierto que son trastornos del sueño. Véanse, por ejemplo, Thorpy, MJ International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association; Rochester, Minnesota 1997; y JCD CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modificación, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.

En términos generales, los trastornos del sueño pueden clasificarse en disomnios, por ejemplo, los trastornos de ritmo intrínsicos, extrínsecos, y circadianos; las parasomnias, por ejemplo, la transición del despertar, y los trastornos asociados con el REM (*rapid eye movement*, movimiento rápido de los ojos) y otras parasomnias; los trastornos asociados con los trastornos mentales,

neurológicos, y otros trastornos médicos; y otros trastornos del sueño.

Los trastornos intrínsecos del sueño incluyen, por ejemplo, el insomnio psicofisiológico, la percepción errónea del estado de sueño, el insomnio idiopático, la narcolepsia, el hipersomnio recurrente, el hipersomnio postraumática, el síndrome de la apnea obstructiva del sueño, la apnea de sueño central, el síndrome de la hipoventilación central alveolar, el trastorno del movimiento periódico de los miembros, o el síndrome de las piernas inquietas, y similares.

Los trastornos extrínsecos del sueño incluyen, por ejemplo, la higiene inadecuada para el sueño, el trastorno ambiental del sueño, el insomnio de altura, el trastorno del ajuste del sueño, el síndrome del sueño insuficiente, el trastorno del sueño de tiempo limitado, el trastorno de la presentación del sueño, el insomnio por alergia a un alimento, el síndrome de la alimentación (bebida) nocturna, el trastorno del sueño dependiente de hipnosis, el trastorno del sueño dependiente de un estimulante, el trastorno del sueño dependiente del alcohol, el trastorno del sueño inducido por toxinas, y similares.

Los trastornos de ritmo circadiano del sueño incluyen, por ejemplo, el síndrome del cambio de zona horaria (jet lag), el trastorno del sueño relacionado con el trabajo por turnos, el patrón de sueno dormir-despierto irregular, el síndrome de la fase de sueño retardado, el trastorno de no dormir durante 24 horas, y similares.

Los trastornos de despertar del sueño incluyen, por ejemplo, los despertares con confusión, caminar dormido, terrores oníricos, y similares.

Los trastornos de la transición dormido-despierto incluyen, por ejemplo, el trastorno del movimiento rítmico, empezar a dormirse, hablar dormido, calambres nocturnos en las piernas, y similares.

Los trastornos asociados con el REM del sueño incluyen, por ejemplo, pesadillas, parálisis onírico, erecciones peniles relacionadas con los trastornos del sueño, erecciones dolorosas relacionadas con el sueño, paro de seno relacionado con el REM del sueño, los trastornos de comportamiento relacionado con el sueño, y similares.

Otros parasomnios incluyen, por ejemplo, el bruxismo durante el sueño, enuresis durante el sueño, el síndrome de deglutición anormal durante el sueño, distonía paroxismal nocturno, síndrome de la muerte nocturna súbita no explicada, ronquido primario, apnea del sueño de los infantes, síndrome de hipoventilación central congénita, síndrome de la muerte infantil súbita, mioclonus del sueño neonatal benigno, y similares. También puede presentarse un "trastorno del sueño" en un sujeto que tenga otros trastornos médicos, enfermedades, o lesiones, o en un sujeto que recibe un tratamiento con otras medicaciones o tratamientos médicos, en donde como resultado el sujeto tiene dificultades para dormirse y/o para quedarse dormido, o experimenta un sueño no reparador, por ejemplo, el sujeto experimenta una deprivación del sueño. Por ejemplo, algunos sujetos tienen dificultades para dormirse después de experimentar un tratamiento médico para otras condiciones, por ejemplo, quimioterapia o cirugía,

o como un resultado de dolor o de otros efectos de lesiones físicas.

En la especialidad se sabe que determinados trastornos médicos, por ejemplo, los trastornos del CBS (sistema nervioso central), por ejemplo, los trastornos mentales o neurológicos, por ejemplo, la ansiedad, pueden tener un componente trastorno del sueño, por ejemplo, una deprivación del sueño. Por lo tanto, el tratamiento de un trastorno del sueño también incluye tratar un componente trastorno del sueño de otros trastornos, por ejemplo, los trastornos del SNC. Por otra parte, el tratamiento del componente trastorno del sueño de los trastornos del SNC también puede tener el efecto beneficioso de mejorar otros síntomas asociados con el trastorno. Por ejemplo, en algunos sujetos que experimentan una ansiedad acoplada a deprivación del sueño, el tratamiento del componente deprivación del sueño también trata el componente ansiedad. Por lo tanto, la presente invención también incluye un método para tratar tales trastornos médicos.

Los trastornos del sueño asociados con los trastornos mentales incluyen las psicosis, trastornos de estado de ánimo, los trastornos de ansiedad, los trastornos de pánico, adicciones, y similares. Los trastornos mentales específicos incluyen, por ejemplo, la depresión, trastorno compulsivo obsesivo, los trastornos/ neurosis afectivos, los trastornos / neurosis depresivos, neurosis de ansiedad, trastorno distímico, trastorno de la conducta, trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, depresión maníaca, delirio, alcoholismo, y similares.

Los trastornos del sueño asociados con los trastornos neurológicos incluyen, por ejemplo, los trastornos degenerativos cerebrales, la demencia, parkinsonismo, insomnio familiar fatal, epilepsia relacionada con el sueño, epilepsia de estado eléctrico del sueño, dolores de cabeza relacionados con el sueño, y similares. Los trastornos del sueño asociados con otros trastornos médicos incluyen, por ejemplo, la enfermedad del sueño, la isquemia cardíaca nocturna, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, la enfermedad de la úlcera péptica, el síndrome de la fibrositis, y similares.

En algunas circunstancias, los trastornos del sueño están también asociados con el dolor, por ejemplo, el dolor neuropático asociado con el síndrome de las piernas inquietas; la migraña; sensibilidad acentuada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, causalgia y alodinia; el dolor agudo; el dolor; el dolor facial atípico; el dolor neuropático; el dolor de espalda; los síndromes de dolor regional complejo I y II; el dolor artrítico; el dolor de las lesiones deportivas; el dolor relacionado con la infección, por ejemplo, del HIV, el síndrome pospolio, y la neuralgia posherpética, el dolor del miembro fantasma; el dolor del parto; el dolor del cáncer; el dolor después de la quimioterapia; el dolor post infarto; el dolor post operativo; la neuralgia; las condiciones asociadas con el dolor de las vísceras que incluye el síndrome de los intestinos irritables; la migraña y la angina; y similares.

Otros trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, el que duerme poco, el que duerme mucho, el síndrome de semidespierto, el mioclono fragmentario, la hiperhidrosis del

sueño, el trastorno del sueño asociado con la menstruación, el trastorno del sueño asociado con el embarazo, las alucinaciones hipnagógicas aterradoras, la taquinea neurogénica asociada con el sueño, los espasmos de laringe asociados con el sueño, el síndrome de la asfixia del sueño, y similares.

El insomnio se clasifica típicamente en el insomnio del inicio del sueño, en el que un sujeto necesita más de 30 minutos para quedarse dormido; y el insomnio del mantenimiento del sueño, en el que el sujeto pasa más de 30 minutos despierto durante un período de sueño previsto, o, por ejemplo, se despierta antes del tiempo de despertarse previsto, con dificultad o con la incapacidad de volver a dormirse. Algunos de los compuestos revelados son efectivos para tratar los insomnios relacionados con la presentación del sueño y con el mantenimiento del sueño, el insomnio resultante de los trastornos por el ajuste del ritmo circadiano, o el insomnio relacionado con los trastornos del CNS. En una forma de realización, se trata un sujeto por un trastorno de ajuste al ritmo circadiano. En otra forma de realización, se trata un sujeto por insomnio resultante de un trastorno de estado de ánimo. En otras formas de realización, se trata un trastorno por apnea del sueño, somnambulismo, terrores nocturnos, síndrome de las piernas inquietas, insomnio del inicio del sueño, e insomnio de mantenimiento del sueño. En otras formas de realización, se trata un sujeto con insomnio en el inicio del sueño o por insomnio en el mantenimiento del sueño.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para inducir, prolongar y/o reforzar el sueño. Esto puede abarcar el tratamiento de un trastorno del sueño, es decir,

una dificultad para lograr un sueño satisfactorio debido a algún factor interno o externo, por ejemplo el dolor, stress o ansiedad, abuso de estimulantes o de depresivos, o perturbación temporal del estilo de vida, y puede abarcar deseos efectivos del usuario para lograr un periodo de sueño particularmente beneficioso. Un deseo de este tipo puede presentarse por ejemplo en anticipación de acontecimientos importantes el día siguiente o en el futuro cercano para el que una persona desee estar completamente alerta y descansada.

Los compuestos pueden ayudar a lograr cualquiera de los objetivos siguientes: lograr dormir, especialmente el sueño de la etapa 1; mantenerse dormido; depresión del sueño; despertar descansado; alerta al despertarse; un paso más rápido al sueño de la etapa 1; una mayor duración de los períodos de sueño; disminuir la cantidad y duración de los despertares; aumentar la duración total del sueño; aumentar la probabilidad de la depresión del sueño; reducir el insomnio, especialmente el insomnio crónico o suave-moderado; disminuir las perturbaciones durante el tiempo del sueño; y mejorar la calidad del sueño. La satisfacción de estos objetivos puede determinarse mediante cualquier patrón o medidas subjetivas u objetivas conocidos, por ejemplo la escala de Karolinska, el registro del sueño de Loughborough o la actimetría.

Un sueño mejor puede ayudar a mantenerse despierto; mantenerse alerta; mantenerse descansado; y llevar a cabo la depresión el día siguiente.

Una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente es la cantidad que, cuando se la administra a un

sujeto que necesite un tratamiento, tiene como resultado que el sujeto se queda dormido más rápidamente, disfruta de un sueño más refrescante, se reduce la duración o frecuencia de vigilia durante un periodo de sueño, o se reduce la duración, frecuencia o intensidad de los episodios de terrores nocturnos, bruxismo, o somnambulismo. La cantidad del compuesto revelado a ser administrada a un sujeto dependerá del trastorno particular, del modo de administración, de los compuestos coadministrados, caso de haberlos, y de las características del sujeto, tales como su salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a las drogas (fármacos). La persona con pericia en la especialidad será capaz de determinar dosis adecuadas en función de estos factores y de otros.

El grado de descanso y calidad de sueño puede determinarse mediante el log "morning" del log de sueño de Loughborough, estando el máximo grado de descanso o calidad del sueño, representado por el número 1, y la calidad más baja se representa como 5. Por lo tanto, en este contexto el incremento porcentual en descanso o calidad del sueño se mide por la disminución del descanso medio o calidad del sueño.

La respuesta de sentirse extremadamente alerta, o alerta, puede determinarse, por ejemplo, mediante la escala de Karolinska de 9-puntos.

Otras mediciones de los parámetros del sueño incluyen el SDI (índice de perturbación del sueño) y el TTSO (tiempo hasta el inicio del sueño); ambas pueden medirse mediante actimetría.

Los compuestos pueden utilizarse en combinación con las terapias actualmente utilizadas para el tratamiento de los trastornos del sueño, por ejemplo, Aldesleukin (Proleukin), Amantadine (Symmetrel), Baclofen (Lioresal), Bepridil (Vascor), Carisoprodol (Soma), Clonazepam (Klonopin), Diazepam (Valium), Diphenhydramine (Sominex, Nytol), Doxilamine (Unisom), Estazolam (ProSom), Flurazepam (Dalmane), Gabapentin, Lorazepam (Ativan), Levodopa-carbidopa (Sinemet), Melatonin, Metilphenidate (Ritalin), Modanfinil (Provigil), Pemoline (Cilert), Pergolide, Pramipexole, Promethazine (Phenergan), Quazepam (Doral), Rimantadine (Flumadine), Sibutramine (Meridia), oxibato de sodio, estrógenos sintéticos conjugados (Cenestin), Temazepam (Restoril), Triazolam (Halcion), Zaleplon (Sonata), y Zolpidem (Ambien).

Trastornos relacionados con la obesidad

Los compuestos revelados en la presente (por ejemplo, los compuestos que inhiben el FAAH) pueden utilizarse para tratar la obesidad y/o para reducir o controlar el peso corporal (o la grasa) o para prevenir y/o tratar la obesidad u otros trastornos relacionados con el apetito relacionados con el consumo excesivo de alimento, etanol y otras sustancias que abren el apetito. Los compuestos pueden utilizarse para modular el metabolismo de los lípidos, reducir la grasa corporal (por ejemplo, mediante el incremento de la utilización de las grasas) o reducir (o suprimir) el apetito (por ejemplo, mediante la inducción de la saciedad). La obesidad es una condición en la que hay un exceso de grasa corporal. En muchos casos, se considera que un individuo es obeso si tiene un BMA (*body mass index*, índice de masa corporal) superior o igual a 30 kg/m^2 o si el individuo tiene al menos una co-morbidez y un BMI superior o

igual a 27 kg/m^2. En determinadas situaciones, un sujeto en riesgo de obesidad es un sujeto por demás saludable con un BMI de 25 kg/m^2 a menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbidez con un BMI de 25 kg/m^2 a menos de 27 kg/m^2.

Se considera que en los asiáticos los mayores riesgos asociados con la obesidad se presentan con un BMI menor. En algunas situaciones, la obesidad de un asiático se refiere a una condición en la que un sujeto con al menos una obesidad inducida por la comorbidez o relacionada con la comorbidez que requiere una reducción del peso o que se mejoraría por la reducción del peso, tiene un BMI superior o igual a 25 kg/m^2. En los asiáticos, la expresión sujeto obeso se refiere a veces a un sujeto con al menos una comorbidez inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad, que requiere una reducción de peso, o que se mejoraría por la reducción del peso, un BMI superior o igual a 25 kg/m^2. En algunas situaciones, un asiático en riesgo de obesidad es un sujeto con un BMI superior a 23 kg/m^2 a menos de 25 kg/m^2.

Las comorbideces inducidas por la obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes mellitus de tipo 2 no insulina dependiente, tolerancia a la glucosa deteriorada, glucosa de ayuno deteriorada, síndrome de la resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, la enfermedad de las arterias coronarias, infarto del miocardio, angina pectoris, síndrome de la apnea del sueño, síndrome de Pickwick, hígado graso, infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, los trastornos ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emmeniopatía, e infertilidad. En particular, las comorbideces incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la

glucosa, la enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus, y otras condiciones relacionadas con la obesidad.

El "tratamiento de la obesidad y de los trastornos asociados con la obesidad" se refiere a la administración de los compuestos descritos en la presente para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Uno de los resultados del tratamiento puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto obeso con respecto al peso del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos descritos en la presente. Otro resultado del tratamiento puede ser impedir que el peso corporal vuelva a sus valores anteriores como resultado de una dieta, ejercicio, o farmoterapia conjunta. Otro resultado del tratamiento puede ser disminuir la presentación y/o gravedad de las enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede resultar de manera adecuada en una reducción de la ingesta de alimentos o de calorías por el sujeto, lo que incluye una reducción en la ingesta total de alimento, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tales como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de la absorción de los nutrientes; y/o la inhibición de la reducción del índice metabólico; y en la reducción del peso corporal en los pacientes que lo necesiten. El tratamiento puede también resultar en una alteración del índice metabólico, tal como un incremento en el índice metabólico, en lugar de o en adición de una inhibición de la reducción del índice metabólico; y/o en la minimización del índice metabólico que normalmente afecta los resultados de la pérdida de peso.

La prevención (de la obesidad y de los trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos descritos en la presente para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de contraer la obesidad. Uno de los resultados de la prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto que corre el riesgo de contraer la obesidad con respecto al peso corporal de dicho sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos descritos en la presente. Otro resultado de la prevención puede ser impedir que el peso corporal vuelva al valor del peso corporal previamente perdido como un resultado de dieta, ejercicio o farmoterapia conjunta. Otro resultado de la prevención puede ser impedir que la obesidad se presente si el tratamiento se administra antes de la presentación de la obesidad en un sujeto que corre el riesgo de la obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser disminuir la presentación y/o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de que se origine la obesidad en un sujeto que corre el riesgo de la obesidad. Por otra parte, si se comienza el tratamiento en sujetos ya obesos, tal tratamiento puede prevenir la presentación, el desarrollo o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero no a título de limitación, la arteriosclerosis, la diabetes de tipo II; la enfermedad ovárica poliquística, las enfermedades cardiovasculares, la osteoartritis, los trastornos dermatológicos, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, y la colelitiasis.

Los trastornos relacionados con la obesidad son trastornos que están asociados con, causados por, o resultan de, la obesidad. Los ejemplos de los trastornos relacionados con la

obesidad incluyen la sobrealimentación y la bulimia, hipertensión, diabetes, elevadas concentraciones de insulina en el plasma y la resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de pecho, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las coronarias cardíacas, muerte súbita, accidente cardiovascular, la enfermedad ovárica poliquística, craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Fröhlich, sujetos GH-deficientes, estatura corta variante normal, síndrome de Turner y otras condiciones patológicas que muestren una reducida actividad metabólica o una disminución en el gasto de la energía de descanso en la forma de un porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Los compuestos descritos en la presente puede utilizarse para reducir o controlar el peso corporal (o la grasa) o para prevenir y/o tratar la obesidad u otros trastornos relacionados con el apetito que se relacionan con el consumo excesivo de alimentos, etanol y otras sustancias que aumentan el apetito. Los compuestos pueden utilizarse para modular el metabolismo de los lípidos, reducir la grasa corporal (por ejemplo por medio del aumento de la utilización de la grasa) o reducir (o suprimir) el apetito (por ejemplo mediante la inducción de la saciedad).

Por otra parte, los ejemplos de los trastornos relacionados con la obesidad abarcan el síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, el síndrome de la resistencia a la insulina, la disfunción sexual y reproductiva tales como la infertilidad, el hipogonadismo en

hombres y el hirsutismo en las mujeres, los trastornos de la motilidad gastrointestinal tales como el reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, los trastornos respiratorios tales como el síndrome de la hipoventilación por obesidad (síndrome pickwickiano), los trastornos cardiovasculares, la inflamación tales como la inflamación sistémica de la vasculatura, la arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de la parte inferior de la espalda, la enfermedad de la vesícula, gota y cáncer de riñón. Los compuestos descritos en la presente son también útiles para reducir el riesgo de resultados secundarios de la obesidad, tales como la reducción del riesgo de la hipertrofia ventricular izquierda.

Los compuestos pueden administrarse en combinación con agentes anti-obesidad que incluyen, pero no a título de limitación: los inhibidores de la 11β HSD-1 (11-beta hidroxi esteroide deshidrogenasa de tipo 1), tales como BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][11]anuleno, y aquellos compuestos revelados en los documentos WO01/90091, WO01/90090, WO01/90092 y WO02/072084; los inhibidores del transportador de 5HT (serotonina) tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e imipramina, y aquellos revelados en los documentos WO03/00663; los antagonistas del 5HT tales como aquellos revelados en los documentos WO03/037871, WO03/037887, y similares; los moduladores de 5HT1a tales como los revelados en el documento WO03/031439, y similares; los agonistas del 5HT-2; los agonistas del 5HT2c (receptor de serotonina 2c), tales como BVT933, DPCA37215, IK264, PNU 22394, WAY161503, R-1065, e YM

348 y los revelados en el documento Patente de EE. UU. de América N° 3,914,250 y las publicaciones de PCT Nros. WO02/36596, WO02/48124, WO02/10169, WO01/66548, WO02/44152, WO02/51844, WO02/40456, y WO02/40457; los moduladores del receptor de 5HT6, tales como los revelados en los documentos WO03/030901, WO03/035061, WO03/039547, y similares; los inhibidores de ACC_2 (acetil-CoA carboxilasa-2); los acil-estrógenos tales como oleoil-estrona, revelados en: del Mar-Grasa, M. et al., The Obesity Research, 9:202-9 (2001) y la Publicación de Patentes Japanes Nros. JP 2000256190; ácido alfa-lipoico (alfa-LA); los compuestos bicíclicos anoréxicos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos revelados en los documentos WO00/18749, WO01/32638, WO01/62746, WO01/62747, y WO03/015769; AOD9604; los supresores del apetito tales como los revelados en los documentos WO03/40107;ATL-962 (Alizyme PLC); la benzocaína; la benzafetaminas clorhidrato; bladderwrack (focus vesiculosus); los agonistas de BRS3 (receptor de bombesina de subtipo 3); la bupropiona; la cafeína; CB 1 (receptor de canabinoide-1) los antagonistas /agonistas inversos, tales como el rimonabant (Acomplia; Sanofi Sinthelabo), SR-147778 (Sanofi Sinthelabo), BAY 65-2520 (Bayer), y SLV 319 (Solvay), y los revelados en las Patentes de EE. UU. de América Nros. 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084 y 6.509.367 y WO96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO01/09120, WO01/58869, WO01/64632, WO01/64633, WO01/64634, WO01/70700, WO01/96330, WO02/076949, WO03/006007, WO03/007887, WO03/020217, WO03/026647, WO03/026648, WO03/027069, WO03/027076, WO03/027114, WO03/037332, WO03/040107, WO03/086940, WO03/084943 y US6,509,367 y la Solicitud EPO N.° EP-658546; CCK; los agonistas de CCK-A

(colecistoquina-A) tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131, y los revelados en la patente de EE. UU. N° 5,739,106; el quitosan; cromio, CTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Sinthelabo), butabindide, PD170,292, y PD 149164 (Pfizer); los derivados de CNTF tales como axokine (Regeneron), y los revelados en los documentos Solicitudes de PCT Nros. WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813; ácido linoleico conjugado; agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; dehidroepiandrosterone; inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); inhibidores del transportador de dicarboxilatos; clorhidrato de dietilpropiona (Tenuate); inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV) tales como la isoleucina tiazolidida, valina pirolidida, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 y los compuestos revelados en las Publicaciones de PCT Nros. WO02/083128, WO02/062764, WO03/000180, WO03/000181, WO03/000250, WO03/002530, WO03/002531, WO03/002553, WO03/002593, WO03/004498, WO03/004496,WO03/017936, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/037327 y EP1258476; efedra; exendina-4 (un inhibidor de glp-1); inhibidores de FAS (sintasa de ácido graso) tales como Cerulenin y C_75; inhibidores de la resorción de las grasas tales como los revelados en el documento WO03/053451, y similares; inhibidores del transportador de ácidos grasos; fibras (fibras de psilio, plantago, guar); antagonistas de la galanina; galega (Goat's Rue, French Lilac); garcinia cambogia; germander (teucrium chamaedrys); antagonistas de grelina tales como los revelados en los documentos Solicitud de PCT Nros. WO 01/87335, y WO 02/08250; agonistas de GLP-1 (péptido 1 similar a glucágeno) (por ejemplo exendin-4); glp-

1 (péptido-1 similar a glucagón); antagonistas de los glucocorticoides; inhibidores del transportador de la glucosas; agonistas / antagonista de la hormona del crecimiento tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y tales como los revelados en la patente de los Estados Unidos N° 6,358,951, las Solicitudes de Patente de los EE. UU. Nros. 2002/049196 y 2002/022637, y en las Solicitudes de PCT Nros. WO 01/56592 y WO 02/32888; los agonistas de la secreción de la hormona del crecimiento tales como los revelados y descritos específicamente en la patente de EE. UU. de América N° 5.536.716; H3 (histamina H3) antagonistas/antagonistas inversos tales como la tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil-N-(4-pentenil)carbamato), clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifano, GT2394 (Gliatech), y A331440, y aquellos revelados en la publicación PCT N.° WO02/15905 y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), los antagonistas del receptor H3 piperidina que contiene histamina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001), los derivados de benzofenona y los compuestos relacionados (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), y los derivados de proxifano (Sasse, A. et al., J. Med. Chem.. 43:3335-43 (2000)) y los moduladores del receptor de la histamina H3 tales como aquellos revelados en los documentos WO03/024928 y WO03/024929; interleuquina-6 (IL-6) y los moduladores de la misma, como en el documento WO03/057237, y similares; L-carnitina; los derivados de leptina tales como aquellos revelados en los documentos Patente de EE. UU. Nros. 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522, 5.521.283, y las Publicaciones Internacionales de PCT Nros. WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO

96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519, y WO 96/23520; leptina lo que incluye la leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y la leptina recombinante metionil humana (Amgen); los inhibidores de las lipasas tales como la tetrahidrolipstatina (orlistat/Xenical®), Triton WR1339, RHC_80267, lipstatina, teasaponina y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, y RHC 80267, y aquellos revelados en los documentos Publicación PCT N.° WO01/77094, y los documentos de Patente de EE. UU. de América Nros. 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438 y 4.242.453; los moduladores del metabolismo de los lípidos tales como el ácido maslínico, erytrodiol, ácido ursólico uvaol, ácido betulínico, betulina, y similares y los compuestos revelados el documento WO03/011267; los agonistas del Mc3r (receptor de la melanocortina 3r); los agonistas del Mc4r (receptor de la melanocortina 4) tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142, ME-10145, y HS-131 (Melacure), y aquellos revelados en las Publicaciones PCT WO99/64002, WO00/74679, WO01/991752, WO01/25192, WO01/52880, WO01/74844, WO01/70708, WO01/70337, WO01/91752, WO02/059095, WO02/059107, WO02/059108, WO02/059117, WO02/06276, WO02/12166, WO02/11715, WO02/12178, WO02/15909, WO02/38544, WO02/068387, WO02/068388, WO02/067869, WO02/081430, WO03/06604, WO03/007949, WO03/009847, WO03/009850, WO03/013509, y WO03/031410; los moduladores del Mc5r (receptor de la melanocortina 5), tales como aquellos revelados en los documentos WO97/19952, WO00/15826, WO00/15790, US 20030092041; los agonistas /antagonistas de oMCH2R (hormona concentradora de inamelanina 2R); antagonistas de las hormonas concentradoras; antagonistas de la hormona 1 concentradora de la melanina (MCHR) tales como T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Sinaptic), y

los revelados en los documentos WO01/21169, WO01/82925, WO01/87834, WO02/051809, WO02/06245, WO02/076929, WO02/076947, WO02/04433, WO02/51809, WO02/083134, WO02/094799, WO03/004027, WO03/13574, WO03/15769, WO03/028641, WO03/035624, WO03/033476, WO03/033480 y en las Solicitudes de Patente Japonesa Nros. JP 13226269 y JP1437059; los agonistas de melanocortina tales como Melanotan II o aquellos revelados en los documentos WO 99/64002 y WO 00/74679; metformina (Glucophage®); los moduladores mGluR5 tales como aquellos revelados en los documentos WO03/029210, WO03/047581, WO03/048137, WO03/051315, WO03/051833, WO03/053922, WO03/059904, y similares; los inhibidores de la reabsorción de las monoamina tales como la sibutratmina (Meridia®/Reductil®) y las sales de los mismos, y aquellos compuestos revelados en los documentos Patente de EE. UU. de América Nros. 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, y publicación de patente U. S. N.° 2002/0006964, y WO01/27068, y WO01/62341; ingredientes del transporte de la NE (norepinefrina) tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensine; nomame herba; inhibidores no selectivos del transporte de epinefrina tales como sibutramina o fenfluramina; antagonistas de NPY 1 tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, y aquellos revelados en las patentes U. S. Nros. 6.001.836, y en las publicaciones de patente PCT Nros. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, y WO 01/89528; antagonistas de NPY5 (neuropéptido e Y5) tales como 152.804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR235208, FR226928, FR240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY-366377, PD-160170, SR- 120562A, SR-120819A, JCF-104, y H409/22 y aquellos compuestos revelados en las patentes U. S. Nros. 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837,

6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395 y 6.340.683, Patentes Europeas Nros. EP-01010691, y EP-01044970 y Publicaciones de PCT Nros. WO97/19682, WO97/20820, WO97/20821, WO97/20822, WO97/20823, WO98/27063, WO00/107409, WO00/185714, WO00/185730, WO00/64880, WO00/68197, WO00/69849, WO01/09120, WO01/14376, WO01/85714, WO01/85730, WO01/07409, WO01/02379, WO01/23388, WO01/23389, WO01/44201, WO01/62737, WO01/62738, WO01/09120, WO02/20488, WO02/22592, WO02/48152, WO02/49648, WO02/051806, WO02/094789, WO03/009845, WO03/014083, WO03/022849, WO03/028726 y Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); antagonistas de los opioides tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona y aquellos revelados en los documentos WO00/21509; antagonistas de orexina tales como SB-334867-A y aquellos revelados en las publicaciones PCT Nros. WO01/96302, WO01/68609, WO02/44172, WO02/51232, WO02/51838, WO02/089800, WO02/090355, WO03/023561, WO03/032991, y WO03/037847; inhibidores de (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; péptido YY y fragmentos y variantes de ellos (por ejemplo YY_{3-36} (PYY_{3-36})(N. Engl. J. Med. 349:941, 2003; y los agonistas de PYY tales como aquellos revelados en los documentos WO03/026591; fendimetrazina; fentermina, inhibidores del transportador de fosfato; inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B); compuesto phytopharm 57 (CP 644,673); piruvato; inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); inhibidores de reabsorción de la serotonina tales como dexfenfluramina, fluoxetina, y aquellos revelados en la patente de EE. UU. de América N.° 6.365.633, y WO01/27060, y WO01/162341; T71 (Tularik; Inc.; Boulder CO); agonistas de la hormona tiroidea β tales como KB-2611 (KaroBioBMS), y aquellos revelados en los documentos

710

WO02/15845 y en la Solicitud de Patente Japonesa N.° JP 2000256190; Topiramato (Topimax®); los moduladores del factor de transcripción tales como aquellos revelados en los documentos WO03/026576; los activadores del UCP-1 (proteína de desacoplamiento-1), 2 ó 3, tales como el ácido fitánico, ácido [(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico, y aquellos revelados en los documentos Solicitud de Patente de PCT N.° WO 99/00123; los agonistas de β3 (receptor beta adrenérgico 3) tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Trecadrine, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), y SR 59119A, y aquellos revelados en los documentos Patente de EE. UU. de América Nros. 5.705.515, US 5.451.677 y publicación de PCT Nros. WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 y WO98/32753, WO01/74782, WO02/32897, WO03/014113, WO03/016276, WO03/016307, WO03/024948, WO03/024953 y WO03/037881; los inhibidores del β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (β -HSD-1); β-hidroxi-β-metilbutirato.

Trastornos relacionados con la ansiedad

Los compuestos revelados en la presente (por ejemplo, los compuestos inhibidores del FAAH) pueden utilizarse para tratar el trastorno relacionado con la ansiedad (lo que incluye el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno del pánico, y el trastorno de la ansiedad social) y la depresión. Los trastornos de ansiedad son un grupo de problemas sicológicos cuyos aspectos clave incluyen una ansiedad excesiva, temor, preocupación, evitación y rituales compulsivos, y producen o resultan en una morbidez desordenada, la sobreutilización de los servicios de salud, y deterioro funcional. Se hallan entre las condiciones

siquiátricas más prevalentes en los EE. UU. y en la mayoría de los otros países. Los trastornos de ansiedad enumerados en el *Diagnostic and Statistical Manual de Mental Disorders* (Fourth Edition, Revised 1994, publicado por The American Psychiatric Association, Washington, D.C., páginas 393-444) incluyen el trastorno de pánico con y sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, COD (trastorno obsesivo-compulsivo), trastorno de stress postraumático (PTSD), trastorno de stress agudo, trastorno de la ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad debido a la condición médica generalizada, trastorno inducido por sustancias, fobia específica, y trastorno de la ansiedad no especificada de otra manera.

El trastorno obsesivo compulsivo se caracteriza por ideas, pensamientos, impulsos o imágenes (obsesiones) recurrentes y persistentes, que son comportamientos ego-distónicas y/o repetitivas, con una finalidad e intencional (compulsiones) que la persona reconoce que son excesivas o irrazonables. Las obsesiones o compulsiones causan un stress marcado, insumen tiempo y/o interfieren de manera significante con el funcionamiento social u ocupacional.

El trastorno del pánico se caracteriza por ataques de pánico recurrentes inesperados y una preocupación asociada acerca de tener ataques adicionales, preocuparse acerca de las implicaciones o consecuencias de los ataques, y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques. Un ataque de pánico se define como un periodo discreto de miedo o incomodidad intensos en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y llegan a un pico dentro de 10 minutos: (1) palpitaciones,

corazón que late violentamente, o pulso cardíaco acelerado; (2) transpiración; (3) temblores o sacudidas; (4) sensación de cortedad de aliento o sofocación; (5) sensación de asfixia; 6) dolor o molestia en el pecho; (7) náusea o angustia abdominal; (8) sentirse mareado esporádicamente, mareado o débil; (9) desrealización (sensaciones de irrealidad) o despersonalización (estar desprendido de uno mismo); (10) miedo de perder el control; (11) miedo de morir; (12) parestesias (sensaciones de campanilleo); y (13) sensaciones de frío o rubores. El trastorno del pánico puede estar asociado o no con agorafobia, o con un temor irracional y frecuentemente discapacitante de estar en público.

El trastorno de la ansiedad social, también conocido como fobia social, se caracteriza por un temor marcado y persistente por una o más situaciones sociales o de rendimiento en las que una persona está expuesta a personas no familiarizadas o a un posible escrutinio por otros. La exposición a la situación temida provoca de manera casi invariable una ansiedad, que puede acercarse a la intensidad de un ataque de pánico. Las situaciones temidas se evitan o soportan con ansiedad o angustia intensas. La evitación, anticipación ansiosa o angustia en la o las situación(es) temida(s), interfiere de manera significativa en la rutina normal de una persona, en su funcionamiento ocupacional o académica, o en sus actividades o relaciones sociales, o existe una angustia marcada acerca de tener las fobias. Por lo general, los menores grados de rendimiento no requieren tratamiento psicofarmacológico.

El trastorno de ansiedad generalizado se caracteriza por una ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que es persistente durante al menos 6 meses y que la persona

encuentra difícil de controlar. Debe asociarse con al menos 3 de los siguientes 6 síntomas; desasosiego o sentirse empujado a un límite, cansarse fácilmente, dificultad para concentrarse o quedar con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular, y los trastornos del sueño. Los criterios de diagnóstico para este trastorno se describen con mayor detalle en: DSM-IV, que se incorpora en la presente a título de referencia (American Psychiatric Association, 1994).

El trastorno de stress post-traumático (PTSD), definido por DSMIII-R/IV, requiere la exposición a un acontecimiento traumático que implicó una muerte real o amenazada o una lesión sería, o una amenaza a la integridad física de uno mismo o de otros, y una respuesta que implica temor intenso, sensación de desamparo o de impotencia, u horror. Los síntomas que se presentan como un resultado de la exposición al acontecimiento traumático incluyen el reexperimentar el acontecimiento en la forma de pensamientos intrusivos, escenas retrospectivas (flashbacks) o sueños, y angustia sicológica intensa y reactividad fisiológica sobre la exposición a los indicios con respecto al acontecimiento; evitar situaciones reminescentes del acontecimiento traumático, incapacidad de recordar detalles del acontecimiento, y/o aturdimiento de respuesta generalizada manifestada en forma de un menor interés en las actividades significativas, distanciamiento con respecto a otras personas, menor alcance de los afectos, o sensación de un futuro preabreviado; y síntomas de vigilia autonómica, lo que incluye hipervigilancia, respuesta de sobresalto exagerada, los trastornos del sueño, concentración deteriorada, e irritabilidad o estallidos de ira. Un diagnóstico de PTSD requiere que los síntomas se hallen presentes durante al menos un mes y que causen una angustia o deterioro

clínicamente significativos en las áreas social, ocupacional, o en otras áreas importantes del funcionamiento.

Se considera que los compuestos serán efectivos en el tratamiento de las obsesiones y compulsiones en los pacientes que han recibido un diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo sobre la base de la administración de tests apropiados, que pueden incluir, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: escala compulsiva Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS) (para adultos), escala del National Institute of Mental Health Global OCD (NIMH GOCS), y la escala CGI-Severity of Illness. Se considera además que los compuestos serán efectivos en la inducción de mejoras en determinados factores medidos en estos tests, tales como una reducción de varios puntos en el puntaje total de YBOCS. También se considera que los compuestos de esta invención serán efectivos en la prevención de la reincidencia del trastorno obsesivo-compulsivo.

La invención provee un método para tratar las obsesiones y compulsiones en un sujeto con un trastorno obsesivo-compulsivo, que comprende la administración al sujeto de una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la presente efectiva para tratar las obsesiones y compulsiones del sujeto.

Se considera que los compuestos serán efectivos en el tratamiento del pánico en pacientes a los que se ha diagnosticado un trastorno de pánico sobre la base de la frecuencia de la presentación de los ataques de pánico, o mediante la escala de CGI-Severity of Illness. Se considera además que los compuestos descritos en la presente serán efectivos en la inducción de mejoras en determinados factores

medidos en estas evaluaciones, tales como una reducción en la frecuencia o en la eliminación de los ataques de pánico, una mejora en la escala CGI-Severity of Illness o un punto de GGI Global Improvement 1 (excelente mejora), 2 (gran mejora) ó 3 (mejora mínima). También se considera que los compuestos de esta invención serán efectivos en la prevención de la reincidencia en el trastorno de pánico.

Se considera que los compuestos serán efectivos en el tratamiento del trastorno de la ansiedad social en los pacientes en los que se ha diagnosticado un trastorno de ansiedad social sobre la base de la administración de cualquiera de los siguientes tests: la escala de Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), la escala CGI-Severity of Illness scale, la escala Hamilton Rating para la Ansiedad (HAM-A), la escala Hamilton Rating Scale para la depresión (HAM-D), la escala Axis V Social and Occupational Functioning Assessment de DSM-IV, la evaluación de la discapacidad (ICD10) de la Organización Mundial de la Salud, Schedule 2 (DAS-2), las escalas Sheehan Disability Scales, el perfil Schneier Disability Profile, la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (WOQOL-100)), u otros tests como se describe en Ballenger, JC et al, 1998, J Clin Psychiatry 59 Suppl 17:54-60., que se incorpora en la presente a título de referencia. Se considera también que los compuestos descritos en la presente serán efectivos en la inducción de mejorías medidas en estos tests, tales como un cambio con respecto a la línea de base en la escala Liebowitz Social Ansiedad Scale (LSAS), o un punto en el UI-Global Improvement igual a 1 (excelente mejoría), 2 (gran mejoría) ó 3 (mejoría mínima). También se considera que los compuestos de esta invención serán efectivos para prevenir la reaparición del trastorno de la ansiedad social.

Se considera que los compuestos serán efectivos en el tratamiento del trastorno generalizado de la ansiedad en los pacientes en los que se ha diagnosticado este trastorno sobre la base de los criterios de diagnóstico descritos en DSSM-IV. Se considera también que los compuestos descritos en la presente serán efectivos para reducir los síntomas de este trastorno, tales como los siguientes: excesiva preocupación y ansiedad, dificultad para tratar la preocupación, inquietud o sensación de estar acorralado, cansarse fácilmente, dificultad para concentrarse o mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular, trastornos del sueño. También se considera que los compuestos de esta invención serán efectivos para prevenir la reaparición del trastorno de ansiedad general.

Se considera que los compuestos serán efectivos en el tratamiento del PTSD en los pacientes en los que se ha diagnosticado PTSD sobre la base de la administración de cualquiera de los siguientes tests: Clinician-Administered PTSD Scale Part 2 (CAPS) y la escala (IES). Se considera también que los compuestos descritos en la presente serán efectivos para inducir mejorías en los puntajes de los tests de CAPS, IES, CGI-Severuty of Illness o CGI-Global Improvement tests. También se considera que los compuestos de esta invención serán efectivos en la prevención de la reaparición del PTSD.

Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para prevenir, controlar o tratar la esquizofrenia, paranoia u otros trastornos relacionados con la transmisión de la dopamina.

Los compuestos pueden administrarse en combinación con agentes anti-ansiedad, Las clases de agentes anti-ansiedad incluyen: las benzodiazepinas (por ejemplo alprazolam (Xanax®), clorodiazepóxido (Librium®), clonazepam, chlorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepram, y prazepam, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); agonistas o antagonistas del 5-HT1A, especialmente agonistas parciales de 5HT1A (por ejemplo los agonistas parciales del receptor de 5-HT1A: buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); los antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF) (lo que incluye aquellos descritos en los documentos WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, y WO 94/13677); las fenotiazinas (lo que incluye prometazina, cloropromazina, y trifluoperazina); los inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAOIs, por ejemplo isocarboxazida (Marplan®), fenelzina (Nardil®), tranilcipromina (Parnate®) y selegilina, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); los inhibidores reversibles de la monoaminaoxidasa (RIMA, por ejemplo moclobemide y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); los antidepresivos tricíclicos (TCAs, por ejemplo amitriptilina (Elavil®), amoxapina, clomipramina, desipramina (Norpramin®), doxepina, imipramina (Tofranil®), maptrolina, nortriptilina (Aventil® y Pamelor®), perfenazina, protriptilina y trimipramina (Surmentil®) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos)); los antidepresivos atípicos que incluye bupropiona, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y sus sales farmacéuticamente aceptables; y los inhibidores de reabsorción selectivos de la serotonina (SSRIs, por ejemplo paroxetina (Paxil®), venlafaxina, fluvoxamina, fluoxetina

(vrozac®), citalopram (Celexa®), escitalopram, y sertralina (Zoloft®) y sus sales farmacéuticamente aceptables).

Los compuestos también pueden utilizarse en una terapia conjunta con un segundo agente que tiene una actividad analgésica. Los analgésicos que pueden utilizarse en la terapia conjunta incluyen, pero no se limitan a: los NSAIDs (por ejemplo, acemetacina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, apazona, aspirina, benoxaprofeno, bezpiperilona, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diclofenac, diflunisal, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclózico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona oxaprozina, naproxeno, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenacetina, fenilbutazona, fenilbutazona, piroxicam, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, sudoxicam, tenoxican, sulfasalazina, sulindac, sulindac, suprofeno, ácido tiaprofénico, tiopinac, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, zidometacina, zomepirac y zomepirac), un analgésico no narcótico tal como tramadol, un analgésico opioide o narcótico (por ejemplo, APF112, beta funaltrexamina, buprenorfina, butorfanol, codeína, cipridima, dezocina, dihidrocodeína, difeniloxilato, enkefalina pentapéptido, fedotozina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, loperamida, meperidina, mepivacaína, metadona, metilnalozona, morfina, nalbufina, nalmefeno, naloxonazina, naloxona, naltrexona, naltrindol,

nor-binaltorfimina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno y trimebutina), antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, ezlopitant y SR-14033, SSR-241585), los antagonistas del receptor de raCCK (por ejemplo, loxiglumida), los antagonistas del receptor de NK3 (por ejemplo, talnetant, osanetant SR-142801, SSR-241585), los inhibidores de la reabsorción de norepinefrina-serotonina (NSRI; por ejemplo, milnaciprano), los agonistas y antagonistas del receptor, los agonistas del receptor de canabinoides (por ejemplo, arvanilo), sialorfina, los compuestos o péptidos que son inhibidores de neprilisina, frakefamide (H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH_2; WO 01/019849 A1), Tyr-Arg (quiotorfina), los agonistas del receptor de hCCK (por ejemplo, caeruleína), los péptidos de conotoxina, péptidos análogos de timulina, dexloxiglumida (el isómero-R de loxiglumida; WO 88/05774), y los péptidos analgésicos (por ejemplo, endomorfina 1, endomorfina 2, nocistatina, dalargina, luprona y la sustancia P).

Además, determinados antidepresivos pueden utilizarse en terapia conjunta sea porque tienen una actividad analgésica sea porque de alguna otra manera son beneficiosos en su uso en combinación con un analgésico. Los ejemplos de tales antidepresivos incluyen: los inhibidores selectivos de la reincorporación de la serotonina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina), los inhibidores duales de la serotonina-norepinefrina, venlafaxina y nefazadona. Determinados anticonvulsivantes tienen una actividad analgésica y son útiles en terapia conjunta. Tales anticonvulsivos incluyen: gabapentina, carbamazepina, fenitoína, valproato, clonazepam, topiramato y lamotrigina. Tales agentes se consideran particularmente útiles para el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo, el

tratamiento de la neuralgia de trigésimo, neuralgia postherpética y la neuropatía diabética dolorosa. Adicionalmente, los compuestos útiles en terapia conjunta incluyen: los agonistas del receptor de alfa-2-adrenérgico (por ejemplo, tizanidina y clonidina), mexiletina, corticosteroides, los compuestos que bloquean el receptor de NMDA (N-metil-daspartato) (por ejemplo, dextrometorfano, cetamina y amantadina), los agonistas de la glicina, carisoprodol, ciclobenzaprina, diversos opiáceos, antitusivos no opioides (por ejemplo dextrometorfano, carmifeno, caramifeno y carbetapentano), los antitusivos opiáceos (por ejemplo codeína, hidrocodona, metaxolona. Los compuestos descritos en la presente también pueden combinarse con óxido nitroso gaseoso inhalable (para tratar la vasoconstricción pulmonar o la constricción de las vías aéreas), un antagonista del receptor de tromboxano A2, un estimulante (es decir cafeína), un H_2 -antagonista (por ejemplo ranitidina), un antiácido (por ejemplo hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio), un agente antiflatulencia (por ejemplo simeticona), un descongestivo (por ejemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina), una prostaglandina (por ejemplo misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol o rosaprostol), un diurético, antagonistas/antihistaminas del receptor H1 sedante o no sedante (es decir cualquier compuesto que sea capaz de bloquear, inhibir, reducir o de alguna otra manera interrumpir la interacción entre la histamina y su receptor) lo que incluye pero no a título de limitación: 4 asternizol, acrivastina, antazolina, asternizol, azatadina, azelastina, astamizol, bromofeniramina, maleato de bromofeniramina, carbinoxamina, carebastina, cetirizina, clorfeniramina, maleato de

clorfeniramina, cimetidina, clemastina, ciclizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, dexclorfeniramina, dimetindeno, difenhidramina, difenilpiralina, succinato de doxilamina, doxilarnina, ebastina, efletirizina, epinastina, farnotidina, fexofenadina, hidroxizina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levocetirizina, levocetirizina, loratadina, meclizina, mepiramina, mequitazina, metdilazina, mianserina, mizolastina, noberastina, norasternizol, noraztemizol, fenindamina, feniramina, picumast, prometazina, pinlamina, pirilamina, ranitidina, temelastina, terfenadina, trimeprazina, tripelenamina y triprolidina; un agonista de 5HT1 tal como un triptano (por ejemplo sumatriptano o naratriptano), un agonista de la adenosina A1, un ligando de EP, un bloqueador de los canales de sodio (por ejemplo lamotrigina), un antagonista de la sustancia P (por ejemplo un antagonista de NK), un canabinoide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antagonista/leucotrieno (es decir, cualquier compuesto que sea capaz de bloquear, inhibir, reducir o de alguna otra manera interrumpir la interacción entre los leucotrienos y el receptor del Cys LTI), lo que incluye pero no a título de limitación: zafirlukast, montelukast, montelukast sodio (Singulair®), pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203 y los compuestos descritos como poseedores de una actividad antagonista con respecto al LTD4 descritos en los documentos US 5.565.473, un DMARD (por ejemplo metotrexato), una droga antiepiléptica estabilizadora de las neuronas, un inhibidor de la incorporación mono-aminérgica (por ejemplo venlafaxina), un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz, un inhibidor de la óxido sintasa (NOS) tal como un inhibidor de iNOS o de un nNOS, un inhibidor de la liberación, o acción, del factor de la necrosis de los tumores, una terapia de anticuerpos tal como una terapia de anticuerpos monoclonales, un agente antiviral

tal como un inhibidor de nucleósido (por ejemplo lamivudina) o un modulador de sistema inmunológico (por ejemplo interferón), un anestésico local, un inhibidor conocido del FAAH (por ejemplo, PMSF, URB532, URB597, o BMS-1, como los descritos en los documentos WO04033652, US6462054, US20030092734, US20020188009, US20030195226, y WO04033422), un antidepresivo (por ejemplo, el VPI-013), una amida de ácido graso (por ejemplo anandamida, N-palmitoil etanolamina, N-oleoiletanolamida, 2-araquidonoilglicerol, u oleamida), arvanil, los análogos de anadamida y arvanil como se describe en el documento US 20040122089, y un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantorazol y rabeprazol).

Los compuestos descritos en la presente también pueden utilizarse en una terapia conjunta con un segundo agente que es un antagonista del receptor de los canabinoides para prevenir y/o tratar la obesidad y otros trastornos relacionados con el apetito.

Combinaciones para condiciones comórbidas

Una persona con pericia en la especialidad comprenderá que una terapia administrada en combinación con los compuestos descritos en la presente puede estar dirigida contra el mismo objeto trastorno, o contra uno diferente, de los apuntados descritos en la presente.

La administración del compuesto descrito en la presente puede ser la primera, seguida por otra terapia; o la administración de la otra terapia puede ser la primera, o pueden administrarse simultáneamente en dos composiciones separadas o estar combinados en una única composición. La otra terapia es cualquier terapia conocida en la técnica para

tratar, prevenir o reducir los síntomas del trastorno apuntado, por ejemplo, un trastorno del sueño, u otros trastornos, por ejemplo, otros trastornos del SNC. Además, algunas formas de realización de la presente invención tienen los compuestos administrados en combinación con otras terapias conocidas para el trastorno apuntado. Por otra parte, la otra terapia incluye cualquier agente que sea beneficioso para el paciente cuando se administra en combinación con el compuesto revelado.

Por ejemplo, en algunas formas de realización en donde la otra terapia es una droga, se la administra en forma de una formulación por separado o en la misma formulación que el compuesto descrito en la presente. Un compuesto descrito en la presente se administra en terapia de combinación con una o más cualesquiera de las medicaciones disponibles en el comercio, de venta libre o por receta, lo que incluye, pero no a título de limitación: agentes antimicrobianos, agentes fungostáticos, agentes germicidas, hormonas, agentes antipiréticas, agentes antidiabéticos, broncodilatadores, agentes antidiarreicos, agentes antiarrítmicos, agentes de dilación coronaria, glicósidos, espasmolíticos, agentes antihipertensores, antidepresivos, agentes antiansiedad, otros agentes psicotetrapéuticos, corticosteroides, analgésicos, anticonceptivos, drogas antiinflamatorias no esteroides, agentes reductores de la glucosa en la sangre, agentes reductores del colesterol, agentes anticonvulsivantes, otros agentes antiepilépticos, inmunomoduladores, anticolinérgicos, simpatolíticos, agentes vasodilatadores, anticoagulantes, antiarrítmicos, prostaglandinas que tienen diversas actividades farmacológicas, diuréticos, ayuda para dormir, agentes antihistamínicos, agentes antineoplásicos, agentes

oncolíticos, antiandrógenos, agentes antipalúdicos, agentes antilepra, y diversos tipos de drogas. Ver: Goodman and Gilman's The Basis of Therapeutics (Eighth Edition, Pergamon Press, Inc., USA, 1990) y The Merck Index (Eleventh Edition, Merck & Co., Inc., USA, 1989).

Combinaciones útiles en el tratamiento de la diabetes

Los agentes adecuados para su uso en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen los agentes anti-diabéticos tales como (1) los agonistas de PPARγ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, y GW-0207, LG-100641, y LY-300512, y similares y los compuestos revelados en los documentos PCT publicación Nros. WO 97/10813, WO97/27857, WO 97/28115,WO 97/28137, WO 97/27847, WO03/000685, WO03/027112, WO03/035602, WO03/048130, WO03/055867, y similares; (2) las biguanidas tales como buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) los inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como ISIS 113715, y aquellos revelados en los documentos WO03/032916, WO03/032982, WO03/041729, WO03/055883; (4) las sulfonilureas tales como acetohexamida; carbutamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburide (glibenclamide); glimepiride; gliclazide; glipentide; gliquidone; glisolamide; tolazamide; y tolbutamide, y similares; (5) meglitinides tales como repaglinide, y nateglinide, y similares; (6) los inhibidores de alfa glucósido hidrolasa tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25.637; MDL-73.945; y MOR 14, y similares; (7) los inhibidores de alfa-amilasa tales como tendamistat, trestatina y A1-3688, y similares; (8) los

secretagogos de insulina tales como linogliride; y A-4166, y similares; (9) los inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos tales como clomoxir, y etomoxir, y similares; (10) los antagonistas tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxano; earoxano; y fluparoxano, y similares; (11) la insulina o los miméticos de la insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina y zinc (lente y ultralente); Lys-Pro insulina, GLP-1 (73-7) (insulintropina); y GLP-1 (7-36)-NH2), y similares; (12) las no-tiazolidindionas tales como JT-501, y farglitazar (GW-2570/GI- 262579), y similares; (13) los agonistas de PPARα/γ dual tales como BVT-142, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB 219994, muraglitazar y reglitazar (JTT-501) y aquellos revelados en los documentos WO99/16758, WO99/19313, WO99/20614, WO99/38850, WO00/23415, WO00/23417, WO00/23445, WO00/50414, WO01/00579, WO01/79150, WO02/062799, WO03/004458, WO03/016265, WO03/018010, WO03/033481, WO03/033450, WO03/033453, WO03/043985, WO 031053976; y (14) otras drogas que sensibilizan a la insulina; (15) los agonistas del receptor del $VPAC_2$; (16) los moduladores del GLK, tales como aquellos revelados en los documentos WO03/015774; (17) los moduladores de retinoide tales como aquellos revelados en los documentos WO03/000249; (18) los inhibidores de GSK 3β/GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il]piridina y aquellos compuestos revelados en los documentos WO03/024447, WO03/037869, WO03/037877, WO03/037891, WO03/068773, EP 1295884, EP 1295885, y similares; (19) los inhibidores de glucógeno fosforilasa (HGLPa) tales como aquellos revelados en los documentos WO03/037864; (20) los promotores del consumo de ATP tales como aquellos revelados en los documentos WO03/007990; (21) los inhibidores de TRB3, (22)

los ligandos del receptor de vainilloide tales como aquellos revelados en los documentos WO03/049702, (23) los agentes hipoglucemiantes tales como aquellos revelados en los documentos WO03/015781, WO03/040114, (24) los inhibidores de glucógeno sintasa quinasa 3 tales como aquellos revelados en los documentos WO03/035663, (25) y los agentes tales como aquellos revelados en los documentos WO99/51225 y US 20030134890; y WO01/24786, WO03/059870; (26) la proteína-1 que se liga a ADN que responde a la insulina (IRDBP-1) como se revela en el documento WO03/057827, y similares; (27) los antagonistas de adenosina A2 tales como aquellos revelados en los documentos WO03/035639, WO03/035640, y similares.

Combinaciones útiles en el tratamiento de la hiperlipidemia

Los agentes adecuados para su uso en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen los agentes reductores de los lípidos, tales como: (1) los secuestrantes del ácido biliar tales como, colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) los inhibidores de la HMG-CoA Reductasa tales como atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, crilvastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, itavastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, sirrivastatina y ZD-4522, y similares y los compuestos revelados en los documentos WO03/033481; (3) los inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) los inhibidores de la absorción del colesterol tales como los ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de esterol tales como tiqueside; y las azetidinonas tales como ezetimibe, y similares; (5) los inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe (Current Opinion in

Investigational Drugs 3(9):291-297 (2003)), eflucimibe, KY505, SMP 797, CL-277,082 (Clin Pharmacol Ther. 48(2):189-94 (1990)) y similares; (6) los ingredientes de CETP tales como JTT 705 identificados en: Nature. 406, (6792):203-7 (2000), torcetrapib (CP-529.414 descrito en los documentos US20030186952 y WO2000017164), CP 532.632, BAY63-2149, SeC 591, SC 795, y similares, los que incluyen aquellos descritos en Current Opinion in Investigational Drugs 4(3):291-297 (2003); (7) los inhibidores de escualeno sintetasa; (8) los antioxidantes tales como probucol, AGI-1067 y similares; (9) los agonistas de PPARα agonistas tales como beclofibrato, benzafibrato, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno y gemfibrozil, lifibrol, GW 7647, BM 170744, LY518674; y otros derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y aquellos revelados en los documentos WO03/033456, WO03/033481, WO03/043997, WO03/048116, WO03/053974, WO03/059864, WO03/05875, y similares; (10) los moduladores del receptor de FXR tales como GW 4064, SR 103912, y similares; (11) los moduladores del receptor tales como GW 3965, T9013137, y XTC0179628, y aquellos revelados en los documentos US20030125357, WO03/045382, WO03/053352, WO03/059874, y similares; (12) los inhibidores de la síntesis de las lipoproteínas tales como niacina; (13) los inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) los agonistas parciales de PPARδ, tales como aquellos revelados en los documentos WO03/024395; (15) los inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, tales como BARI 1453, SC_435, PHA384640, S8921, AZD7706, y similares; (16) los agonistas de PPARδ tales como GW 501516, y GW 590735, y similares, tales como aquellos revelados en los documentos W097/28149, WO01/79197, WO02/14291, WO02/46154, WO02/46176, WO02/076957, WO03/016291, WO03/033493; (17) los inhibidores de la síntesis

de los triglicéridos; (18) los inhibidores del transporte de los triglicéridos (MTTP), tales como implitapide, LAB687, y CP346086, y similares; (19) los moduladores de transcripción; (20) los inhibidores de escualeno epoxidasa; (21) los inductores del receptor de LDL (*low density lipoprotein*); (22) los inhibidores de la agregación de las plaquetas; (23) los inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) los agonistas del receptor de la niacina; (25) los moduladores del PPAR tales como aquellos revelados en los documentos WO99/07357, WO99/11255, WO99/12534, WO99/15520, WO99/46232, WO00/12491, WO00/23442, WO00/236331, WO00/236332, WO00/218355, WO00/238553, WO01/25181, WO01/79150, WO02/79162, WO02/100403, WO02/102780, WO02/081428, WO03/016265, WO03/033453, WO03/042194, WO03/043997, WO03/066581, y similares; (26) el cromio ligado a niacina, como se revela en el documento WO03/039535; (27) los derivados de ácido sustituidos revelados en el documento WO03/040114; (28) los inhibidores de la apolipoproteína B tales como aquellos revelados en los documentos WO02/090347, WO02/28835, WO03/045921, WO03/047575; (29) los moduladores del Factor Xa tales como aquellos revelados en los documentos WO03/047517, WO03/047520, WO03/048081.

Combinaciones útiles en el tratamiento de la hipertensión

Los agentes adecuados para su uso en combinación con un compuesto descrito en la presente incluyen agentes antihipertensivos tales como: (1) los diuréticos tales como las tiazidas, lo que incluye clortalidona, clortiazida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, indapamida, politiazida e hidroclortiazida; los diuréticos de bucle, tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida; los agentes que ahorran potasio tales como amilorida y triamtereno; y los antagonistas de la aldosterona tales como

espironolactona, epirenona, y similares; (2) los bloqueadores beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol y timolol, y similares; (3) los bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridil, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamil, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodepina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina y verapamil, y similares; (4) los inhibidores de la enzima ACE tales como benazepril; captopril; ceranapril; cilazapril; delapril; enalapril; enalopril; fosinopril; imidapril; lisinopril; losinopril; moexipril; quinapril; quinaprilat; ramipril; perindopril; perindropril; quanipril; spirapril; tenocapril; trandolapril, y zofenopril, y similares; (5) los ingredientes de las endopeptidasas neutras tales como omapatrilat, cadoxatril y ecadotril, fosidotril, sampatrilat, AVE7688, ER4030, y similares; (6) los antagonistas de la endotelina tales como tezosentano, A308165, y YM62899, y similares; (7) los vasodilatadores tales como hidralazina, clonidina, minoxidil, y alcohol nicotinílico, y similares; (8) los antagonistas del receptor de la angiotensina II tales como aprosartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, pratosartan, tasosartan, telmisartan, valsartan, y EXP-3137, FI6828K, y RNH6270, y similares; (9) los bloqueadores α/β adrenérgicos tales como nipradilol, arotinolol y amosulalol, y similares; (10) los bloqueadores alfa 1, tales como terazosina, urapidil, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidil, indoramina, WHP 164, y XEN010, y similares; (11)

los agonistas de alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y similares; (12) los inhibidores de aldosterona y similares; y (13) los agentes angiopoyetina-2-ligantes tales como aquellos revelados en el documento WO03/030833.

MÉTODOS TERAPÉUTICOS RELACIONADOS CON COX Y FAAH

Los compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar las condiciones en las que se considera deseable reducir o eliminar la actividad del COX-2 y/o la actividad de FAAH y/o MAGL. Por lo tanto, pueden utilizarse en cualquier situación en la que se utiliza un inhibidor de COX-2 o un inhibidor de FAAH o un inhibidor de MAGL como en otras situaciones. Por ejemplo, los compuestos y los profármacos relacionados pueden utilizarse para tratar un trastorno inflamatorio, lo que incluye tanto los trastornos en los que la inflamación se considera como un componente significativo del trastorno como aquellos trastornos en los que la inflamación se considera como un componente relativamente menor del trastorno, para tratar el dolor agudo y crónico (analgésico) y para tratar la fiebre (antipirético). Entre los trastornos que pueden tratarse se encuentran los trastornos autoinmunes.

Los trastornos que pueden tratarse incluyen: la artritis (lo que incluye la artritis reumatoide, las espondiloartopatías, la artritis de la gota, las enfermedades degenerativas de las articulaciones (es decir, la osteoartritis), el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso, soriático y la artritis juvenil, la aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, los inflamación de la piel

(es decir la psoriasis, eczema, quemaduras, dermatitis), enuresis, la enfermedad eosinófila, los trastornos gastrointestinales (lo que incluye la enfermedad de la inflamación de los intestinos, las úlceras pépticas, la enteritis, diverticulitis, sangrado hemogastrointestinal, la enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerante), y los trastornos aliviados mediante un agente gastroproquinético (es decir íleo, por ejemplo íleo posoperatorio e íleo durante la sepsis; la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GORD, o su síntoma GERD); y la esofagitis eosinófila, la gastroparesia tal como la gastroparesia diabética; las intolerancias y alergias a los alimentos y otros trastornos funcionales de los intestinos tales como la dispepsia no ulcerante (NUD) y el dolor pectoral no cardíaco(NCCP)).

Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento de síntomas asociados con influenza u otras infecciones virales, resfrío común, miositis, neuralgia, sinovitis, lesiones tales como las lesiones deportivas y los que siguen a los procedimientos quirúrgicos y dentales, los trastornos de la coagulación, la enfermedad renal (por ejemplo, la función renal deteriorada), los trastornos oftálmicos (lo que incluye glaucoma, retinitis, retinopatías, uveítis y lesiones agudas del tejido ocular), las enfermedades del hígado (es decir, enfermedad inflamatoria del hígado lo que incluye la hepatitis viral B crónica, la hepatitis viral crónica C, las lesiones hepáticas por el alcohol, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, estatohepatitis no alcohólica y rechazo al transplante hepático), y las enfermedades inflamatorias pulmonares (por ejemplo, lo que incluye asma, rinitis alérgica, síndrome de la angustia respiratoria por bronquitos crónica, y enfisema).

Las composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente y los profármacos relacionadas de los mismos también pueden utilizarse para tratar, por ejemplo, la inflamación asociada con: las enfermedades vasculares, los dolores de cabeza y migrañas, los dolores de cabeza por tensión, periarteritis nodosa, toroiditis, anemia aplásica, anemia, la enfermedad de Hodgkin, fiebre reumática, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, esclerosis múltiple e isquemia (por ejemplo, la isquemia del miocardio), y similares. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de la inflamación de las neuronas asociada con los trastornos del cerebro (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer) y la inflamación crónica asociada con las lesiones craneales por radiación. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de las condiciones inflamatorias agudas (tales como las que resultan de las infecciones) y de las condiciones inflamatorias crónicas (tales como las que resultan del asma, artritis y la enfermedad inflamatoria de los intestinos). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación asociada con traumas y con mialgias no inflamatorias. Los compuestos también pueden ser útiles administrados a aquellos antes de la cirugía o de tomar anticoagulantes. Los compuestos pueden reducir el riesgo de un accidente cardiovascular trombótico ya que un accidente súbito de un tipo del que se conoce es causado por la agregación de las plaquetas, trombosis, y subsiguientes accidentes clínicos isquémicos, lo que incluye infarto trombótico o tromboembólico, isquemia del miocardio, infarto del miocardio, angina pectoris, ataque isquémico transitorio; amaurosis fagax), déficits neurológicos isquémicos reversibles, y cualquier accidente trombótico similar en

cualquier lecho vascular (esplanquímico, quinio, renal, aórtico, periférico, etc.).

Los compuestos pueden inhibir la contracción del útero causada por hormonas y por la contracción de los músculos lisos inducida por los prostanoides. Los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del parto prematuro, calambres menstruales, irregularidad menstrual, y dismenorrea.

Los compuestos descritos en la presente pueden inhibir las transformaciones celulares neoplásticas y el desarrollo de tumores metastásicos. Los compuestos descritos en la presente pueden asociarse con la reducción de la cantidad de pólipos colorectales poilisonomatosos. Por lo tanto, los compuestos y profármacos también pueden ser útiles para reducir el riesgo de determinados cánceres, por ejemplo, los cánceres de tumores sólidos tales como el cáncer de colon o colorrectal. Los compuestos y profármacos también pueden utilizarse en el tratamiento y en la prevención de todos los cánceres, lo que incluye los cánceres de la vejiga, los cánceres asociado con la sobreexpresión de HER-2/neu en cerviz, piel, esófago, cabeza y cuello, pulmones lo que incluye los cánceres de las células no pequeñas de los pulmones, riñón, páncreas, próstata, vesícula y ducto biliar y los cánceres endometriales, los cánceres gástricos, gliomas, carcinomas hepatocelulares, adenomas colónicos, los cánceres mamarios, los cánceres ováricos y los cánceres salivares. Además, los compuestos y los profármacos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer del intestino grueso y del cáncer de próstata. Los compuestos también pueden ser útiles en casos en los que el paciente corre el riesgo de contraer un cáncer, lo que incluye las lesiones premalignas, la neoplasia cervical intraepitelial, la hepatitis crónica,

la hiperplasia del ducto biliar, la hiperpasia adenomatosa atípica de los pulmones, la neoplasia prostática, intraepitelial, displasia de la vejiga, queratosis actínicas de la piel, adenomas colorrectales, metaplasia gástrica, y esófago de Barrett.

Los compuestos descritos en la presente son también útiles para el tratamiento de los trastornos cognoscitivos tales como la demencia, particularmente la demencia degenerativa (lo que incluye la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer (y los precursores de los mismos), la enfermedad de Pick, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), y la demencia vascular (lo que incluye la demencia de multiinfarto), como la demencia asociada con las lesiones que ocupan espacio intracraneano, trauma, infecciones y condiciones relacionadas (lo que incluye la infección por VIH), metabolismo, toxinas, anoxia y deficiencia vitamínica; y el deterioro cognitivo moderado asociado con el envejecimiento, particularmente el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad.

Los compuestos también pueden prevenir las lesiones neuronales por el hecho de la generación de radicales neuronales libres (y por ello el stress oxidante) y por ello pueden utilizarse en el tratamiento de accidentes cardiovasculares; epilepsia; y ataques epilépticos (lo que incluye grand mal, petit mal, epilepsia mioclónica y ataques parciales). Los compuestos pueden ser útiles para controlar o suprimir los ataques (lo que incluye aquellos inducidos químicamente).

Los compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de todas las variedades de dolor, lo que incluye el dolor

asociado con una condición de tos, el dolor asociado con cáncer, el dolor preoperatorio, el dolor artrítico y otras formas de dolor crónico tales como el dolor post-operativo, el dolor lumbosacro, el dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, migraña, mialgia, dolor de la parte inferior de la espalda y de cuello, dolor de dientes, y similares. Los compuestos son también útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse después de una lesión neuronal, y el dolor puede persistir durante meses o años, aún después de que la lesión se ha curado. La lesión neuronal puede tener lugar en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o en determinadas regiones del cerebro. Los síndromes del dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o accidente que los precipitó. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: la neuropatía diabética; la ciática; el dolor de espalda, la lumbalgia no específica: el dolor de la esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia tales como la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino; el dolor relacionado con el alcoholismo crónico, el hipotiroidismo, uremia, o las deficiencias vitamínicas; el dolor relacionado con la compresión de los nervios (por ejemplo, el síndrome del túnel carpiano), y el dolor resultante de un trauma físico, el dolor del miembro de amputación/fantasma, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y frecuentemente se los describe como dolor instantáneo y punzante, o como dolor alternado o quemante. Por otra parte, existe el dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas tales como "alfileres y agujas" (paraestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al toque (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia

dinámica, estática o térmica), una mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos (hiperalgesia térmica, al frío, mecánica), continuando la sensación de dolor después de haber cesado la estimulación (hiperpatía) o una ausencia o déficit en las vías sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos también pueden utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de los trastornos proliferativos mediados por ciclooxigenasas tales como los que pueden tener lugar en la retinopatía diabética y en la angiogénesis de los tumores. Los compuestos pueden utilizarse para inhibir la angiogénesis, tales como ocurre en la degeneración macular húmeda.

Los compuestos también pueden utilizarse para el tratamiento de los problemas de comportamiento sexual y/o para mejorar los rendimientos sexuales.

Determinados compuestos son útiles en la prevención y/o tratamiento del dolor, en particular el dolor neurogénico agudo o crónico, las migrañas, los dolores neuropáticos, lo que incluye las formas asociadas con el virus del herpes y la diabetes, el dolor agudo crónico asociado con las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vasculitis, la enfermedad de Crohn, síndrome de los intestinos irritables o los dolores agudos/punzantes o crónicos en la periferia. Los compuestos también pueden utilizarse para prevenir y/o tratar la emesis, mareos, vómitos y náusea, especialmente después de quimioterapia, problemas de comportamiento frente a los alimentos /trastornos de la alimentación (es decir trastorno de ingesta, en particular las anorexias y caquexias de diversa naturaleza, pérdida de peso asociado con cáncer y

otros condiciones de desecho, o bulimia), patologías neurológicas, temblores siquiátricas (por ejemplo, disquinesias, distonía, espasmos, comportamiento obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y ansiedad de cualquier naturaleza y origen, los trastornos del estado de ánimo, psicosis), las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la insania senil, la corea de Huntington, las lesiones relacionadas con la isquemia cerebral y craneal y los traumas medulares, la epilepsia, los trastornos del sueño (apnea del sueño), las enfermedades cardiovasculares (en particular la hipertensión, arritmias cardíacas, arteriosclerosis, ataques cardíacos, isquemias cardíacas, isquemia renal), los cánceres (tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, epiteliomas medulares, blastomas medulares, neuroblastomas, tumores de origen, astrocitomas, astroblastomas, ependimomas, oligodendrogliomas, plexus tumor, neuroepitelioma, tumor de epifisis, ependiblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, cáncer de las células de Schwan, los trastornos del sistema inmunológico (en particular las enfermedades inmunológicas, lo que incluye psoriasis, lupus eritematoso), las enfermedades del tejido conjuntivo o conectivo, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis no diferenciada, la enfermedad de Behcet, anemias hemolíticas autoinmunes, esclerosis múltiple, esclerosis amiotrófica, esclerosis lateral, amilosas, rechazo de injerto, y enfermedades que afectan los blastocitos, las enfermedades alérgicas (es decir, la hipersensibilidad inmediata o retardada, la rinitis o conjuntivitis alérgica, la dermatitis de contacto), las enfermedades infecciosas de origen viral o bacteriano o

parasitarias (es decir sida, meningitis), las enfermedades inflamatorias (en particular las enfermedades artríticas: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vasculitis, la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, osteoporosis, psoriasis, infecciones y trastornos oculares (es decir hipertensión ocular, glaucoma, degeneración macular húmeda), las enfermedades de los pulmones (es decir las enfermedades de los tractos respiratorios, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de los tractos respiratorios, enfisema), trastornos gastrointestinales (es decir el síndrome del intestino irritable, los trastornos inflamatorios de los intestinos, úlceras, diarreas, reflujo ácido), incontinencia urinaria, la inflamación vesical, los trastornos del movimiento, los trastornos sicomotores, la hipertensión, y el complejo relacionado con el SIDA. Los compuestos pueden utilizarse como una ayuda para dormir, para tratar el insomnio o para inducir el sueño. Los compuestos pueden utilizarse para reducir o controlar el peso corporal (o grasa) o para prevenir y/o tratar la obesidad u otros trastornos relacionados con el apetito relacionados con la ingesta excesiva de alimentos, etanol y otras sustancias que abren el apetito. Los compuestos pueden utilizarse para modular el metabolismo de los lípidos, reducir la grasa corporal (por ejemplo, mediante el aumento de la utilización de la grasa) o para reducir (o suprimir) el apetito (por ejemplo, mediante la inducción de la saciedad). Los compuestos pueden utilizarse para prevenir, controlar o tratar la esquizofrenia, paranoia u otros trastornos relacionados, u otros trastornos de la transmisión de la dopamina.

Los compuestos también pueden utilizarse para tratar la ansiedad (lo que incluye el trastorno de la ansiedad generalizado, el trastorno del pánico, y el trastorno de la ansiedad social y la depresión.

Los compuestos (por ejemplo, los inhibidores del FAAH) también pueden utilizarse en el tratamiento de la polaquiuria, por ejemplo en el tratamiento de la incontinencia urinaria, la urgencia de uresiestesia, o vejiga sobreactiva. La polaquiuria se refiere a la condición caracterizada por el vaciado o paso de pequeñas cantidades de orina con una frecuencia superior a la normal. La cistitis intersticial, la prostatitis crónica, la neuropatía (por ejemplo, resultante de vejiga neurogénica o de infarto cerebral), la hipertrofia prostática del tracto urinario, y el envejecimiento, se hallan entre las condiciones asociadas con la polaquiuria.

MÉTODOS TERAPÉUTICOS RELACIONADOS CON CRTH2

Los compuestos descritos en la presente que son antagonistas de CRTH2 pueden utilizarse, por ejemplo, para prevenir y/o tratar condiciones o trastornos en los que se considera deseable para reducir o eliminar la actividad de CRTH2. Los compuestos descritos en la presente que son agonistas de CRTH2 pueden utilizarse, por ejemplo, para prevenir y/o tratar las condiciones en las que se considera deseable, para: (1) regular de manera descendente la actividad de CRTH2 mediante desensibilización; (2) regular de manera descendente la actividad del receptor de CRTH2 quimioquina mediante desensibilización cruzada, o (3) desplazar el equilibrio de las células Th1 y Th2 hacia el Th2 mediante agonismo en CRTH2. Se prevé que los agonistas de

CRTH2 son especialmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y los trastornos caracterizados por un desequilibrio de Th1/Th2 que se desplaza hacia las células Th1, por ejemplo, la artritis reumatoide, la diabetes de Tipo II; psoriasis, gastritis, síndrome del intestino irritable, esclerosis múltiple, tiroiditis indolora, lupus, y la enfermedad de Crohn.

Los compuestos que son antagonistas o agonistas de CRTH2 pueden utilizarse para ayudar en prevenir y/o tratar una enfermedad o trastorno mediado, regulado o influido por, por ejemplo, células Th2, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células de Langerhans, células dentríticas o células madre. También se los puede utilizar para ayudar en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados, regulados o influidos por PGD_2 y los metabolitos de los mismos, tales como 13,14-dihidro-15- Ceto-PGD_2 y 15-deoxi-Al 2,1 '-PGD_2.

Se prevé que los antagonistas de CRTH2 antagonistas serán útiles en la prevención y/o en el tratamiento de las enfermedades y los trastornos caracterizados por una activación indeseable de células Th2, eosinófilos y basófilos, por ejemplo asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis (por ejemplo, alergias a los alimentos, alergias al polvo, alergias al polen, alergias a los hondos), y la enfermedad de Grave.

Los compuestos que son antagonistas o agonistas de CRTH2 antagonistas o agonistas (y de manera similar, los compuestos que son agonistas o antagonistas de DP-1) pueden utilizarse para prevenir y/o tratar los siguientes tipos de enfermedades, condiciones y los trastornos:

las enfermedades y los trastornos del tracto respiratorio obstructivo, lo que incluye: rinorrea, constricción de la tráquea, rinitis aguda, alérgica, atópica o crónica (tales como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (lo que incluye rinitis cruposa, fibrinosa y seudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica estacional (lo que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, asma (tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducido por el aire frío ocupacional, por infección bacterial, y por polvo, particularmente asma crónico o inveterado (por ejemplo asma tardío o hiperrespuesta de las vías aéreas superiores), bronquitis (lo que incluye bronquitos crónica, aguda, araquídica, catarral, cruposa, ftinioide y eosinófila), neumoconiosis, enfermedades inflamatorias crónicas de los pulmones que resultan en fibrosis intersticial, tales como las enfermedades intersticiales de los pulmones (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopático, o ILD asociado con artritis reumatoide, u otras condiciones autoinmunes), ALI (lesión aguda de los pulmones), ARDS (síndrome de distrés respiratorio de los adultos, la enfermedad obstructiva de los pulmones o vías aéreas (CORD, COAD, COLD o EPOC, tales como EPOC irreversible), sinusitis crónica, conjuntivitis (por ejemplo conjuntivitis alérgica), fibrosis cística, alveolitis extrínseca (como el pulmón de granjero y las enfermedades relacionadas), pulmón fibroide, pulmón hipersensible, neumonitis hipersensible, neumonía intersticial, congestión nasal, poliposis nasal, otitis media, y tos (tos crónica asociada con la inflamación o inducida iatrogénicamente), pleuría, congestión pulmonar, enfisema, bronquiectasia,

sarcoidosis, fibrosis de pulmón, lo que incluye la alveolitis criptogénica fibrosante, terapia antineoplásica que complica la fibrosis e infección crónica, lo que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas, los trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura de los pulmones, y la hipertensión pulmonar, infección viral aguda que incluye el resfrío común, y la infección debida al virus sinticial respiratorio, influenza, coronavirus (lo que incluye SARS) y adenovirus;

anafilaxis sistémicas o respuestas de hipersensibilidad y alergias a las drogas, (por ejemplo, a la penicilina, a las cefalosporinas), las alergias a picaduras de insectos, y las alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos desde los intestinos (tales como migraña, rinitis y eczema);

las enfermedades relacionadas con huesos y articulaciones, lo que incluye: osteoporosis, artritis (lo que incluye reumático, infeccioso, autoinmune), espondiloartropatías seronegativas (tales como anquilosante, espondilitis reumatoide, artritis soriática, entesopatía, la enfermedad de Bechet, artritis de Marie-Strumpell, la enfermedad de la artritis de los intestinos inflamatorios, y la enfermedad de Reiter), esclerosis sistémica, osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria con respecto a por ejemplo displasia congénita de la cadera, espondilitis cervical y lumbar y dolor de lumbago y cuello la enfermedad de Still, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada, la artritis séptica y otras artropatías relacionadas con las enfermedades y los trastornos óseos tales como la tuberculosis, lo que incluye la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet, la sinovitis aguda y crónica inducida por

cristal, lo que incluye la gota de urato, la enfermedad de la deposición de pirofosfato de calcio, el tendón relacionado con la apatita de calcio y la inflamación sinovial, la inflamación bursal y sinovial, el síndrome primario y secundario de Sjogren, la esclerosis sistémica y el esclerodermia limitado, la enfermedad de los tejidos conectivos, la enfermedad mixta de los tejidos conectivos, y la enfermedad no diferenciada de los tejidos conectivos, las miopatías inflamatorias lo que incluye la polialgia reumática, la artritis juvenil, lo que incluye las artritis idiopáticas inflamatorias de cualesquiera distribuciones de articulación y síndromes asociados, otras enfermedades de las articulaciones (tales como la degeneración de los discos intervertebrales o la degeneración temporomandibular de las articulaciones), fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas, vasculitis, lo que incluye las arteritis de las células gigantes, la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa, la poliarteritis microscópica y las vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, paraproteínas, dolor de la parte inferior de la espalda, fiebre mediterránea familiar, síndrome de la depresión de Muckle, fiebre familiar hibeniana, la enfermedad de Kikuchi, artralgias inducidas por drogas, tendinitis, policondritis, y miopatías;

las enfermedades y los trastornos relacionadas con la piel y los ojos, lo que incluye: glaucoma, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento de la retina, soriasis, xerodoma, las enfermedades eczematosas (como la dermatitis atópica, dermatitis de contacto, y dermatitis seborreica), fitodermatitis, fotodermatitis, eosinofilias, úlceras crónicas de la piel, lupus eritematoso cutáneo, hipersensibilidad de contacto/dermatitis de contacto alérgico

(lo que incluye sensibilidad a la hiedra venenosa, sumac, o nogal), y foliculitis eosinófila (la enfermedad de Ofuji), prurito, erupciones por droga, urticaria (aguda o crónica, alérgica o no alérgica), acné, eritema, dermatitis herpetiformis, esclerodermia, vitiligo, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pyodenna gangrenosum, sarcoide de la piel, pénfigo, penfigoide, epidenólisis bulosa, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanona y otras lesiones displásticas, blefaritis, iritis, uveítis anterior y posterior, coroiditis, los trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina, oftalmitis, lo que incluye la oftalmitis simpática, sarcoidosis, las infecciones por xerosis (por ejemplo como se describe en el documento US2005192357A1), lo que incluye viral, fúngica y bacteriana;

las enfermedades y los trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal y abdominal, lo que incluye: la enfermedad celíaca (por ejemplo la piquera celíaca), colecistitis, enteritis (lo que incluye la gastroenteritis eosinófila), la esofagitis eosinófila, la inflamación gastrointestinal, la diarrea inducida por agentes alérgenos, la enteropatía asociada con artropatías seronegativas, gastritis, la enfermedad de los intestinos inflamatorios (la enfermedad de Crohn's y colitis ulcerosa), colitis, síndrome de los intestinos irritables, glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, lo que incluye reflex, proctitis, fibrosis y cirrosis del hígado, tanto agudo como crónico, hepatitis (alcohólica, esteatohepatitis y crónica viral), y los

trastornos relacionados con gastrointestinal;

los trastornos hematológicos, lo que incluye: las anemias, los trastornos mieloproliferativas, los trastornos hemorrágicos, leucopenia, los trastornos eosinófilos, leucemias, linfomas, discrasas de las células del plasma, los trastornos del bazo;

los trastornos metabólicos, lo que incluye, pero no a título de limitación: la obesidad, amiloidosis, perturbaciones del metabolismo de los aminoácidos tales como la enfermedad de las cadenas ramificadas, hiperaminoacidemia, hiperaminoaciduria, perturbaciones del metabolismo de la urea, hiperamonemia, mucopolisacaridosis, por ejemplo el síndrome de Maroteaux-Lamy, las enfermedades de almacenamiento tales como las enfermedades del almacenamiento de los glicógenos y las enfermedades relacionadas con el almacenamiento de los lípidos, las enfermedades de glucogenosis tales como la enfermedad de Cori, las enfermedades de mala absorción tales como la mala absorción de los carbohidratos en el intestino, la deficiencia de oligosacáridos tales como la insuficiencia de maltasa, lactasa, sacarasa, los trastornos del metabolismo de la fructosa, los trastornos del metabolismo de la galactosa, galactosaemia, las alteraciones de la utilización de los carbohidratos tales como la diabetes, hipoglucemia, perturbaciones del metabolismo de piruvato, hipolipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, deficiencia de carnitina o de la carnitina aciltransferasa, las alteraciones del metabolismo de porfirina, las porfirinas, alteraciones en el metabolismo de la purina, las enfermedades lisosomales, las enfermedades metabólicas de los nervios y de los sistemas nerviosos tales como los

gangliosidosis, esfingolipidosis, sulfatidosis, leucodistrofias, síndrome de Lesch-Nyhan; osteoporosis, osteoporosis similar a la ostemalia, osteopenia, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteonecrosis, la enfermedad de Paget de los huesos, hipofosfatemia; disfunción del cerebelo; alteraciones del metabolismo del cerebro tales como demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, la encefalopatía tóxica, las neuropatías desmielinizantes tales como la neuropatía inflamatoria, el síndrome de Guillain-Barre, los trastornos primarios y secundarios asociados con los defectos hormonales tales como cualquier trastorno procedente de sea una hiperfunción o hipofunción de alguna glándula secretora de hormonas y cualquier combinación de los mismos, el síndrome de Sipple, la disfunción de la glándula pituitaria y sus efectos sobre otras glándulas endocrinas tales como la tiroides, adrenales, ovarios y testículos, acromegalia, hiper- e hipotiroidismo, bocio eutiroide, síndrome eutiroide enfermo, tiroiditis, y cáncer del tiroides, producción en exceso o en defecto de las hormonas adrenal esteroides, síndrome adrenogenital, síndrome de Cushing, la enfermedad de Addison de la corteza adrenal, la anemia perniciosa de Addison, aldosteronismo primario y secundario, diabetes insipidus, diabetes mellitus, síndrome carcinoide, alteraciones causadas por la disfunción de las glándulas paratiroides, disfunción de las células de las isletas pancreáticas, trastornos del sistema endocrino de la mujer tal como deficiencia de estrógenos, síndrome de los ovarios resistentes; debilidad muscular, distrofias musculares de Duchenne y otros, distrofia miotónica de Steinert, miopatías mitocondriales tales como los trastornos del metabolismo catabólico en los músculos, las miopatías en el almacenamiento de carbohidratos y de los lípidos,

glicogenosis, mioglobinuria, hipertermia maligna, polimialgia reumática, dermatomiositis, la enfermedad primaria del miocardio, cardiomiopatía; los trastornos del ectodermo, neurofibromatosis, esclerodermia y poliarteritis, síndrome de Louis-Bar, la enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberoso, amiloidosis, porfiria; disfunción sexual de hombre y mujer; estados confundidos y los ataques debido a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética desde la glándula pituitaria, el síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, síndrome de Fanconi y de los desechos renales de los electrolitos; condiciones relacionadas con el rechazo de transplantes, lo que incluye:

rechazo agudo y crónico de aloinjertos después del transplante de un órgano sólido, por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado y córnea, la enfermedad crónica de injerto versus hospedante, rechazo del injerto de piel, y transplante de médula;

condiciones genitourinario- relacionadas, lo que incluye nefritis (intersticial, intersticial agudo (alérgico), y glomerulonefritis), síndrome nefrótico, cistitis, lo que incluye la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner, la uretritis aguda y crónica, la prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, la enfermedad de Peyronie y la disfunción eréctil;

las enfermedades y los trastornos relacionados con el SNC, lo que incluye, pero no a título de limitación: las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cementantes, lo que incluye CJD y nvCJD, amiloidosis, y otros síndromes desmielinizantes, la

aterosclerosis y vasculitis, la arteritis temporal, el dolor de la miastenia gravis, aguda y crónica (agudo, intermitente o persistente, en función de si el origen es central o periférico), lo que incluye el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigésimo, dolor facial atípico, dolor de las articulaciones y de los huesos, que surge de cáncer y de la invasión de tumores,.los síndromes de dolor neuropático, lo que incluye las neuropatías diabéticas, posherpéticas y asociados con HIV, la neurosarcoidosis, las lesiones de cerebro, las enfermedades cerebrovasculares y sus consecuencias, la enfermedad de Parkinson, la degeneración corticobasal, la enfermedad de las neuronas motoras, la demencia, lo que incluye ALS (esclerosis amiotrófica lateral), esclerosis múltiple, lesión traumática del cerebro, accidente cerebro vascular, posaccidente cerebro vascular, lesión post-traumática del cerebro, y enfermedad cerebrovascular de los pequeños vasos sanguíneos, demencias, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y Parkinsonismo ligado 1 a cromosoma 17, demencias frontotemporales, lo que incluye la enfermedad de Pick, la parálisis nuclear progresiva, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Huntington, la degeneración tálica, la demencia por HIV, la esquizofrenia con demencia, y la psicosis de Korsakoff; dentro del significado de la definición también se consideran los trastornos del sistema nervioso central y periférico SNS y las complicaciones del sistema nervioso central malignas, infecciosas o los procesos autoinmunes;

las enfermedades o los trastornos inflamatorias o inmunológicas, lo que incluye: la inflamación general (de los pasos nasal, pulmonar, y gastrointestinal), los trastornos de mastocitosis/células madre (cutáneos, sistémicos, síndrome de

la activación de las células madre, y las enfermedades pediátricas de las células madre), la mastitis (glándula mamaria), vaginitis, vasculitis (por ejemplo, la vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad), la granulamatosis de Wegener, (lo que incluye poliiniositis, dermatomiositis), las enfermedades relacionadas con basófilos, lo que incluye la leucemia basófila y la leucocitosis basófila, y las enfermedades relacionadas con eosinófilos tales como el síndrome de Churg-Strauss, el granuloma eosinófilo, lupus eritematoso (tales como, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo subagudo, y lupus eritematoso discoide), la tirroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Grave, la diabetes de tipo I, las complicaciones que se presentan en la diabetes mellitus, otros inmunotrastornos, eosinofilia fascitis, síndrome de hiper IgE, la enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), lepra, síndrome de Sarcosy, síndrome de Sezary, síndromes paraneoplásticos, y otros autoinmunotrastornos, de los cuales muchos se mencionan en la presente;

las enfermedades y los trastornos cardiovasculares, que incluyen: insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, las enfermedades isquémicas del corazón, todos los tipos de arritmias atriales y ventriculares, la hipertensión, el trauma cerebral, la enfermedad vascular oclusiva, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; la pericarditis, miocarditis, las cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunológicas, lo que incluye el sarcoide miocárdico, la endocarditis, valvulitis, y aortitis lo que incluye las enfermedades infectivas (por ejemplo sifilíticas), las enfermedades vasculares

hipertensivas, las enfermedades vasculares periféricas, y la aterosclerosis, vasculitis, los trastornos de las venas proximales y periféricas, lo que incluye la flebitis y la trombosis, lo que incluye la trombosis de las venas profundas y las complicaciones de las venas varicosas;

las enfermedades y los trastornos oncológicas, lo que incluye: los cánceres comunes (próstata, pecho, pulmón, ovárico, pancreático, intestino y colon, abdomen, estómago (y cualesquiera otros cánceres del sistema digestivo), cánceres de hígado, páncreas, peritoneo, glándulas endocrinas (adrenal, paraturoide, pituitario, testículos, ovarios, timo, tiroides), ojo, cabeza, cuello, sistema nervioso (central y periférico), sistema linfático, pélvico, piel, hueso, tejidos blandos, bazo, torácico, urogenital, y de cerebro), las enfermedades malignas que afectan la médula ósea (lo que incluye las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin, la enfermedad metastática y las recurrencias de los tumores, y los síndromes paraneoplásticos, como la hipergammaglobulinemia, las enfermedades y trastornos y/o condiciones linfoproliferantes, las paraproteinemias, púrpura (lo que incluye la púrpura trombocitopénica idiopática), la macroglobulinemia de Waldenstron, la enfermedad de Gaucher, la histiocitosis, y cualquier otra enfermedad hiperproliferativa; y

otras enfermedades y los trastornos, que incluyen: el dolor, migraña, los trastornos del sueño, fiebre, sepsis, púrpura de trombocitopenia idiopática, adherencias post-operativas, lesión isquémica/de reperfusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos, infección, infección viral, trombosis, shock, shock séptico, regulación térmica, lo que incluye

fiebre, la enfermedad de Raynaud, gangrena, las enfermedades que requieren terapia de anticoagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, los trastornos de secreción de mucus, hipotensión pulmonar, contracción de los músculos inducida por curostanoides asociada con dismenorrea y parto prematuro.

Los compuestos que son antagonistas o agonistas del CRTH2 (y de manera similar, los compuestos que son agonistas o antagonistas del DP-1) también pueden utilizarse para reducir el crecimiento capilar (por ejemplo de los mamíferos), como se describe en el documento US20050112075A1.

Los compuestos que son agonistas del CRTH2 pueden utilizarse como promotores de la ingesta, y los compuestos que son antagonistas del CRTH2 pueden utilizarse como inhibidores de la alimentación como se describe en el documento WO2004030674.

Los compuestos que son moduladores del CRTH2 son útiles para el tratamiento del dolor. El dolor también puede considerarse como un trastorno del SNC. El dolor puede estar asociado con los trastornos del SNC, tales como esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, ciática, síndrome de cirugía de la espalda, lesión traumática del cerebro, epilepsia, la enfermedad de Parkinson, post-infarto, y lesiones vasculares en el cerebro y en la médula espinal (por ejemplo, infarto, hemorragia, malformación vascular). El dolor neuropático no central incluye el asociado con el dolor post mastectomía, sensación de fantasma, sensación de reflejo asociado con la distrofia de tic (RSD), neuralgiaradiopatía del trigémino, dolor quirúrgico, dolor relacionado con VIH/SIDA, dolor de cáncer, neuropatías metabólicas (por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía vasculítica

secundaria a la enfermedad de los tejidos conectivos), polineuropatía paraneoplásica asociada a, por ejemplo, carcinoma de pulmón, leucemia o linfoma, o carcinoma de próstata, colon o estómago, neuralgia del trigémino, neuralgias cranianas, y neuralgia posherpética. El dolor asociado con los daños en los nervios periféricos, el dolor central (es decir debido a isquemia cerebral) y varios dolores crónicos, por ejemplo lumbago, dolor de la parte baja de la espalda, dolores inflamatorios y/o reumáticos. El dolor de cabeza (por ejemplo, migraña con aura, migraña sin aura, y otros trastornos de migraña), dolor de cabeza episódico y crónico, de tipo tensión tal como el dolor de cabeza, dolor de cabeza de tipo cluster, y hemicránea paroxismal crónico, también son trastornos del SNC. El dolor visceral tal como la pancreatitis, cistitis intestinal, dismenorrea, síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, cólico biliar, cólico uretral, infarto de miocardio y el síndrome de dolor de la cavidad pélvica, por ejemplo la vulvodinia, orquialgia, síndrome uretral y la protatodinia también son trastornos del SNC.

Los compuestos que son moduladores de CRTH2 son útiles para el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo como se describe en el documento WO05102338. Los síndromes del dolor neuropático pueden desarrollarse después de una lesión neuronal, y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, aún después de haberse curado la lesión original. La lesión neuronal puede tener lugar en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o en determinadas regiones en el cerebro. Los síndromes del dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o accidente que los precipitó. Los síndromes del dolor neuropático incluyen: la neuropatía diabética, ciática; dolor de espalda, dolor no

específico de la parte inferior de la espalda: el dolor de la esclerosis múltiple, la fibromialgia; la neuropatía relacionada con el VIH; la neuralgia, tal como la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino; el dolor relacionado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas, el dolor relacionado con la compresión de los nervios (por ejemplo, el síndrome del túnel carpiano) y el dolor resultante de trauma físico, dolor del miembro amputado/fantasma, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor neuropático son increíblemente heterogéneos y se describen frecuentemente como dolor espontáneo o punzante, dolor de quemazón. Por otra parte, existe el dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al toque (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), una mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos (hiperalgesia térmica, de frío, mecánica), la sensación dolorosa continua después de la remoción de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en las trayectorias sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Métodos terapéuticos relacionados con TXA2

Los compuestos que son moduladores del receptor de tromboxano A2 (TXA2) pueden utilizarse para la prevención o tratamiento de las indicaciones relacionadas con una función alterada del receptor de TXA2, lo que incluye, pero no a título de limitación, los siguientes: los trastornos circulatorias cerebrales, infarto cerebral, hemorragias cerebrales, trombosis vascular cerebral, tromboembolismos, apoplejía, shock, las enfermedades isquémicas del corazón, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, los

trastornos vasoespásticos, angina pectoris, hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, arteriosclerosis obliterans, tromboangitis obliterans, hiperlipidemia, la enfermedad del almacenamiento de ésteres y ateroma en injerto de vena, los trastornos de reperfusión en vena, por ejemplo después de lesión isquémica, nefropatía diabética, neuropatía diabética e hipertrigliceridemia causada por diabetes, procesos proliferativos en enfermedades vasculares oclusivas (lo que incluye la prevención de la restenosis arterial después de angioplastia, espesamiento posquirúrgico de las paredes vasculares), las enfermedades de los vasos sanguíneos periféricos, la trombosis posoperatoria y para acelerar la dilatación de los vasos sanguíneos transplantadas después de una operación; los trastornos funcionales de las plaquetas; el asma, el asma bronquial, los broncoespasmos, la hipertensión pulmonar; la prevención y el tratamiento de los daños hepáticos e intestinales; la enfermedad renal (por ejemplo, hidronefrosis, rechazo de transplantes, y nefritis renal); una activación del inmunosistema de coagulación, el dolor, asma, angiogénesis asociado con un tumor en desarrollo, un método para prevenir o retardar la presentación de los trastornos inflamatorios mediados por TXA2, las enfermedades alérgicas, preeclampsia y parto prematuro; procesos degenerativos en el tejido penil, por ejemplo insuficiencia de tejido eréctil causado por ejemplo por alcoholismo o por abuso de la nicotina, desnaturalización de las células nerviosas causada por la muerte de las células nerviosas por la proteína amiloide ß y muerte de las células nerviosas causada por axonotmesis, las enfermedades del sistema nervioso central, las enfermedades de la degeneración de los nervios, la muerte de las células nerviosas, la muerte de las células inducida por withotmesis y, en particular, la demencia de tipo Alzheimer (como se describe en los

siguientes documentos: US6407096, US20040152695A1, WO0030683A1, WO9502408A1, WO9205782A1, EP0744950B1, EP0484581B1, EP0240107B1, EP0668279B1, EP0522887A1).

Métodos terapéuticos relacionados con CysLT2

Los compuestos que son moduladores de CysLT2 pueden utilizarse para la prevención o el tratamiento de indicaciones relacionadas con una función alterada del receptor del cisteinilleucotrieno, lo que incluye, pero no a título de limitación los siguientes: los trastornos inmunológicos, los trastornos inflamatorios y los trastornos alérgicos tales como la rinitis estacional, rinitis perenne vasomotora, urticaria aguda, urticaria crónica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, prurito, angioedema, conjuntivitis, bronquitis crónica, anafilaxis sistémica, la enfermedad del sueño, asma bronquial, alergias a los alimentos, y las enfermedades inflamatorias relacionadas que incluyen la enfermedad de los intestinos irritables, y la soriasis, los trastornos reumatoides (artritis reumatoide), los trastornos de hipersensibilidad, la inmunodeficiencia o las pseudoalergias (por ejemplo, la intolerancia a la aspirina o a otras drogas antiinflamatorias no esteroides), alergia, angiogénesis, el síndrome de la angustia respiratoria, la enfermedad de Crohn, las úlceras, colitis ulcerativa, hipertrofia prostática benigna, edema, trastornos relacionados con el crecimiento, desarrollo de las células, su diferenciación, reparación de los tejidos y la liberación de hormonas, neurotransmisores y citoquinas, homeostasis de huesos (osteoporosis); y los trastornos gastrointestinales (especialmente para la gastrocitoprotección). Los compuestos son útiles para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos sicóticos y neurológicos, tales como los trastornos del sistema nervioso central o los trastornos del

sistema nervioso periférico, lo que incluye, por ejemplo el delirio, la demencia, el retardo mental severo y las disquinesias tales como la enfermedad de Huntington o el síndrome de Gilles de la Tourette, la epilepsia, esquizofrenia, los trastornos del estado de ánimo (la depresión y el trastorno bipolar), la ansiedad, los trastornos de pensamiento y volición, los trastornos del sueño y de la vigilia, las enfermedades de la unidad motora tales como los trastornos neurogénicos y miopáticos, los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, el trauma, isquemia, esclerosis, diversas formas de encefalopatías, y las enfermedades desmielinizantes; los trastornos o condiciones de dolor, lo que incluye, por ejemplo, el dolor vascular, lo que incluye la angina, el dolor de los músculos isquémicos, la migraña y los dolores de cabeza de tipo cluster (y otros trastornos de dolor de cabeza), el dolor lumbar, el dolor pélvico, y la actividad del nervio simpático lo que incluye la inflamación asociada con la artritis; y los trastornos mediados por vía exocrina y endocrina, lo que incluye por ejemplo, los trastornos del metabolismo de los electrolitos de las vías aéreas, es decir la fibrosis cística, las infecciones crónicas de las vías aéreas, y otros trastornos de los pulmones. Los compuestos también pueden utilizarse para tratar o prevenir la aterosclerosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*), el infarto de miocardio (el tratamiento, y la prevención de la presentación), el síndrome coronario agudo, la angina inestable, el NSTEMI (infarto de miocardio de tipo no ST), el STEMI (el infarto de miocardio de tipo ST), la obesidad, diabetes y la enfermedad metabólica, la enfermedad urogenital, la enfermedad relacionada con la reproducción y la sexualidad, el cáncer,

las enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas, las enfermedades granulosas vasculíticas, los trastornos de los órganos sensoriales, y la pérdida del cabello, Los usos de los moduladores de CysLT2 para estos trastornos se describen en los siguientes documentos: WO0142269A1, WO0142269A1, WO0159118A1, WO0177149A2, WO04004773A1, WO04035741A2, WO05021518A1, WO8806886A1, WO9204325A1, WO9533839A1, WO9910529A1, US6878525, US5227378, US20010039037A1, US20020150901A1, US20040019080A1, US20050113408A1, EP0342664B1, EP0410241B1, EP0559871B1, EP0874047A3.

Estos compuestos también pueden relacionarse con trastornos asociados con tejidos en los que se expresan los receptores que modulan, lo que incluye, por ejemplo, cerebro, córtex, neuronas DRG (ganglios de la raíz dorsal), nervio ciático, médula espinal, corazón, riñones, gastromuscular, hígado, pulmones y la piel. Los trastornos que afectan el cerebro incluyen, pero no se limitan, los trastornos que afectan las neuronas, y los trastornos que afectan las glía, tales como los astrocitos, oligodendrocitos, células ependimales, y microglía; edema cerebral, el aumento de la presión intracraneana y la herniación, e hidrocéfalo, las malformaciones y las enfermedades de crecimiento, tales como los defectos de los tubos neurales, las anomalías del cerebro frontal, las anomalías de la fosa posterior, y la siringomielia e hidromielia; la lesión de cerebro perinatal; las enfermedades cerebrovasculares tales como las relacionadas con la hipoxia, isquemia e infarto, lo que incluye la hipotensión, hipoperfusión, y la isquemia cerebral focal infarto debido a la obstrucción del suministro local de la sangre, la hemorragia intracraneana, lo que incluye la hemorragia intracerebral (intraparenquimal), la hemorragia subaracnoide y los aneurismas de baya rupturadas, y las

malformaciones vasculares, la enfermedad cerebrovascular hipertensiva, lo que incluye los infartos lacunares, las hemorragias de tipo hendidura, y la encefalopatía hipertensiva, las infecciones tales como la meningitis aguda, lo que incluye la meningitis aguda piogénica (bacterial) y la meningitis aséptica aguda (viral), las infecciones supurativas focales agudas, lo que incluye los abscesos en el cerebro, empiena subdural, y los abscesos extradurales, meningoencefalitis crónica, lo que incluye tuberculosis y micobacteriosas, neurosífilis, y neuroborreliosis (la enfermedad de Lyme), la meningoencefalitis viral, lo que incluye la encefalitis viral llevada por un artrópodo (Arbo), el virus Herpes simplex tipo 1, el virus Herpes simplex tipo 2, el virus Varicela zoster (Herpes zoster), citomegalovirus, poliomielitis, rabia, y el virus de la inmunodeficiencia humana 1, lo que incluye la meningoencefalitis de HIV-1 (encefalitis subagudas), la mielopatía vacuolar, la mielopatía asociada con SIDA, neuropatía periférica y SIDA en los niños, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la panencefalitis esclerosante subaguda, la meningoencefalitis fúngica, y otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso; las encefalitis espongiformes transmisibles (enfermedades priónicas); las enfermedades desmielinizantes lo que incluye la esclerosis múltiple, las variantes de esclerosis múltiples, la encefalopatía diseminante aguda y las encefalopatías generales, y otras enfermedades con desmielininización; las enfermedades degenerativas tales como las enfermedades degenerativas que afectan la corteza cerebral, lo que incluye la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Pick, las enfermedades degenerativas de los ganglios basales y del tallo del cerebro, lo que incluye el Parkinsonismo, la enfermedad idiopática de Parkinson (paralysis agitans), la parálisis supranuclear progresiva, la

atrofia múltiple sistémica, lo que incluye la degeneración, el síndrome de Shy-Drager y la atrofia olivopontocerebelar, y la enfermedad de Huntington, las degeneraciones espinocerebelares lo que incluye las ataxias espinocerebelares, lo que incluye la ataxia de Friedreich, y la ataxia telanglectasia, las enfermedades degenerativas que afectan las neuronas motoras, lo que incluye la esclerosis amiotrófica lateral (la enfermedad de las neuronas motoras), la atrofia bulboespinal (síndrome de Kennedy), y la atrofia muscular espinal, los errores innatos del metabolismo, tales como las leucodistrofias, lo que incluye la enfermedad de Krabbe, la leucodistrofia, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, y la enfermedad de Canavan, las encefalomiopatias mitocondriales, lo que incluye la enfermedad de Leigh y otras encefalomiopatías mitocondriales, las enfermedades metabólicas tóxicas y adquiridas, lo que incluye las deficiencias vitamínicas tales como la deficiencia de la vitamina (vitamina B 1) y la deficiencia de la vitamina B12, las secuelas neurológicas de las alteraciones metabólicas, lo que incluye la hipoglucemia, hiperglucemia, y la encefalopatía hepática, los trastornos tóxicos, lo que incluye el monóxido de carbono, metanol, etanol, y radiación, lo que incluye las lesiones combinadas por metotrexato e inducidas por radiación; los tumores, tales como los gliomas, lo que incluye astrocitoma, lo que incluye astrocitoma fibrilar (difuso) y glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico, el glioma de tallo del cerebro, oligodendroglioma, y las lesiones masivas paraventriculares, los tumores neuronales, los neoplasmas pobremente diferenciados, lo que incluye meduloblastoma, otros tumores parenquinales, lo que incluye linfoma primario del cerebro, tumores de las células germinales, y los tumores parenquimales, meningiomas, tumores metastásicos, los

síndromes paraneoplásicos, tumores de las vainas de los nervios periféricos, lo que incluye schwannoma, neurofibroma, y tumor maligno de las vainas de los nervios periféricos (schwannoma maligno), y los síndromes neurocutáneos (phakomatoses), lo que incluye neurofibromotosis, lo que incluye neurofibromatosis de tipo I (NF 0 y neurofibromatosis de tipo 2 (NF2), esclerosis tuberosa y la enfermedad de Von Hippel Lindau.

Los trastornos del sistema nervioso periférico incluyen las neuropatías inflamatorias tales como las neuropatías inmunomediadas (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barre); las polineuropatías infecciosas, tales como lepra, difteria, varicela, virus zoster, las neuropatías hereditarias tales como la neuropatía hereditaria motora y sensorial 1, HMSN II, la enfermedad de Dejerine-Sottas, las neuropatías metabólicas y tóxicas adquiridas, tales como, la neuropatía maligna en diabetes mellitus, las neuropatías metabólicas y nutricionales periféricas, las neuropatías asociadas con carácter maligno, las neuropatías tóxicas; las neuropatías traumáticas, y los tumores del nervio periférico.

Los trastornos que afectan los riñones incluyen, pero no se limitan a, las anomalías congénitas que incluyen, pero no a título de limitación, las enfermedades císticas de los riñones, que incluyen pero no se limitan, displasia renal cística, la enfermedad renal poliquística autosomal dominante, la enfermedad renal poliquística (infancia), las enfermedades poliquísticas renales, y las enfermedades ciáticas de médula renal, que incluyen, pero no se limitan a, riñones de esponja medular, complejo de enfermedad cística urémico, la enfermedad cística adquirida (asociada con la diálisis), tales como los quistes simples, las enfermedades

glomerulares, lo que incluye las patologías de lesión glomerular que incluyen, pero no se limitan, la deposición inmune complejo, lo que incluye, pero no se limita a, la nefritis anti-GBM, la nefritis de Heymann, y la nefritis compleja, la inmunidad mediada por células, la activación de trayectorias complementarias alternativas, la lesión de las células epiteliales, y las patologías que afectan los mediadores de la lesión glomerular, lo que incluye los mediadores celulares y solubles, la glomerulonefritis, tales como la glomerulonefritis proliferante, lo que incluye pero no a título de limitación, la glomerulonefritis aguda postestreptocóccica y noestreptocóccica, la glomerulonefritis rápidamente progresiva, el síndrome nefrótico, la glomerulonefritis membranosa (nefropatía membranosa), la enfermedad del cambio mínimo (nefrosis lipoide), la glomeruloesclerosis segmental focal, la glomerulonefritis de membrana proliferativa, la nefropatía IgA (la enfermedad de Berger), la glomerulonefritis focal proliferante y necrotizante (glomeralonefritis focal), la nefritis hereditaria, lo que incluye pero no a título de limitación, el síndrome de Alport y la enfermedad de la membrana delgada (hematuria familiar benigna), la glomerulonefritis, las lesiones glomerulares asociadas con la enfermedad sistémica, lo que incluye pero no a título de limitación, el lupus eritematoso sistémico, el púrpura de Henoch-Schonlein, la endocarditis bacteriana, la glomeruloesclerosis diabética, amiloidosis, la glomerulonefritis fibrilar e inmunoractoide, las enfermedades que afectan los túbulos y los intersticios, lo que incluye la necrosis tabular aguda y la nefritis intestinal, lo que incluye pero no a título de limitación, la pielonefritis y la infección del tracto urinario, la pielonefritis aguda, la pielonefritis crónica y la nefropatía de reflujo, la retención urinaria, y la nefritis inducida por

drogas y toxinas, lo que incluye pero no a título de limitación, la nefritis intersticial aguda inducida por drogas, las nefropatías por abuso de analgésicos, neuropatías asociadas con drogas antiinflamatorias no esteroides, y otras enfermedades tubulointersticiales lo que incluye, pero no a título de limitación, la nefropatía de urato, la hipercalcemia y nefrocalcinosis, y el mieloma múltiple; las enfermedades de los vasos sanguíneos, lo que incluye la nefrosclerosis benigna, la hipertensión maligna y la nefrosesclerosis acelerada, la estenosis de las arterias renales, y las microangiopatías trombóticas, lo que incluye, pero no a título de limitación, el síndrome urémico hemolítico clásico (de la infancia), el síndrome urémico /púrpura trombótico, el HUS/TTP idiopático y otros trastornos vasculares lo que incluye, pero no a título de limitación, la enfermedad renal isquémica esclerótica, la enfermedad renal ateroembólica, la enfermedad de la nefropatía de la células falciformes, la necrosis cortical difusa, y los infartos renales; y la obstrucción del tracto urinario (uropatía obstructiva); urolitiasis (cálculos renales); y los tumores de los riñones lo que incluye, pero no a título de limitación, los tumores benignos tales como el adenoma papilar renal, los fibromas renales o hamartoma (tumor de las células intersticiales renomedulares), angiomiolipoma, y oncocitoma, y los tumores malignos, lo que incluye el carcinoma de las células renales (hipemefroma, adenocarcinoma de riñones), lo que incluye los carcinomas de la pelvis renal.

Los trastornos que afectan el corazón, incluyen pero no se limitan a, insuficiencia cardíaca, lo que incluye pero no a título de limitación, la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia del lado izquierdo del corazón, y la insuficiencia del lado derecho del corazón, la

aterosclerosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD), angina pectoris, infarto del miocardio, la enfermedad isquémica crónica del corazón, y muerte cardíaca súbita, la enfermedad cardíaca hipertensiva, lo que incluye pero no a título de limitación, la enfermedad cardíaca hipertensiva del lado izquierdo y la enfermedad cardíaca hipertensiva pulmonar (del lado pulmonar) lo que incluye pero no a título de limitación, la degeneración valvular causada por calcificación, tales como la estenosis aórtica por el calcio, la calcificación de una válvula aórtica congénitamente biscúspide, y la calcificación anular mitral, y la degeneración mixomatosa de la válvula mitral (prolapso de la válvula mitral), la enfermedad de la fiebre reumática del corazón, endocarditis infectiva, y vegetaciones no infectadas, tales como la endocarditis trombótica no bacteriana y la endocarditis de lupus eritematoso sistémico (la enfermedad de Libman-Sacks), la enfermedad del corazón carcinoide, y las complicaciones de las válvulas artificiales, la enfermedad del miocardio, lo que incluye pero no a título de limitación la cardiomiopatía dilatada, la cardiomiopatía hipertrófica, y la miocarditis; la enfermedad del pericardio, lo que incluye pero no a título de limitación, la efusión pericardial y el hemopericardio y la pericarditis, lo que incluye la pericarditis aguda y la pericarditis curada, y la enfermedad del corazón reumatoide, la enfermedad cardíaca neoplásica, lo que incluye pero no a título de limitación, los tumores cardíacos primarios, tales como el mixoma, lipoma, fibroelastoma papilar, rabdomioma, y sarcoma, y los efectos cardiacos de los neoplasmas no cardiacos, la enfermedad congénita del corazón, lo que incluye pero no a título de limitación, la cianosois tardía de shunt de izquierdo a derecha, tales como un defecto septal atrial, ductus arteriosus patente, y el defecto septal

atrioventricular, la cianosis temprana de shunt de derecha a izquierda, tales como la tetralogía de Fallot, la transposición de las grandes arterias, truncus arteriosus, atresia tricúspide, y la conexión venosa pulmonar total anómala, las anomalías congénitas tales como la coartación de la aorta, la estenosis y atresia pulmonar, y la estenosis aórtica y atresia, y los trastornos que afectan el transplante cardíaco.

Las enfermedades de la piel, incluyen pero no se limitan a los trastornos de pigmentación, fotoenvejecimiento, y melanocitos, lo que incluye pero no a título de limitación, vitiligo, pecas, melasma, léntigo, mevus nevocelular, dysplastic nevi, y melanoma maligno, los tumores epiteliales benignos, lo que incluye pero no a título de limitación, las queratosas seborreicas, acanthosis nigricans, pólipos fibroepiteliales, quistes epiteliales, queratoacantomas, y tumores anexales; tumores epidérmicos premalignos y malignos, lo que incluye pero no a título de limitación, queratosis actínico, carcinoma de células escamosas, carcinoma baso celular, enfermedades de merkel, lo que incluye pero no a título de limitación, pénfigo, penfigoide bulboso, dermatitis herpetiformis, y las enfermedades vesiculantes no inflamatorias: epidermolisis bulosa y porfiria; los trastornos de los anexos epidérmicos, lo que incluye pero no a título de limitación, acné vulgaris; panniculitis, lo que incluye pero no a título de limitación, eritema nodoso y eritema induratum; y la infección e infestación, tales como verrugas, molluscum contagiosum, impétigo, infecciones fúngicas superficiales, psoriasis, y mordidas de artrópodos, picaduras de insectos, e infestaciones.

Los trastornos que afectan el hígado incluyen, pero no se limitan a, lesiones hepáticas, ictericia y colestasis,

tales como bilirrubina y formación de bilis, insuficiencia hepática y cirrosis, tales como cirrosis, hipertensión portal, lo que incluye ascitis, shunts sistémicos y esplenomegalia; los trastornos infecciosos tales como hepatitis viral, lo que incluye la infección por hepatitis A-E e infección por otros virus de hepatitis, los síndromes clinicopatológicos tales como la infección asintomática, la hepatitis viral aguda, la hepatitis viral crónica, y la hepatitis fulminante, la hepatitis autoinmune, la hepatitis inducida por drogas y toxinas, tales como la enfermedad del hígado alcohólico, los errores innatos del metabolismo o la enfermedad hepática pediátrica, tales como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina y hepatitis neonatal; la enfermedad del tracto biliar intrahepético, tales como la cirrosis biliar secundaria, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante, y las anomalías del árbol biliar, los trastornos circulatorios, tales como el deterioro del flujo al interior del hígado, lo que incluye un compromiso de la arteria hepática y una obstrucción y trombosis de la vena, un deterioro del flujo de sangre a través del hígado, lo que incluye la congestión pasiva y la necrosis centrilobular y la peliosis hepatis, obstrucción de la salida del flujo por la vena, lo que incluye trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y la enfermedad de la oclusión de la vena; la enfermedad hepática asociada con la preñez, tales como la preeclampsia y la eclampsia, el hígado graso agudo de preñez, y la colestasis intrahepática de la preñez, las complicaciones hepáticas por el transplante de órganos o de médula ósea, tales como la toxicidad de las drogas después del transplante de médula espinal, la enfermedad del rechazo del injerto vs huésped, y daños no inmunológicos a los aloinjertos del hígado, tumores y condiciones tumorales,

tales como hiperplasias nodulares, adenomas, y tumores malignos, lo que incluye carcinoma primario del hígado y los tumores metastásicos.

Los trastornos que afectan los pulmones y el sistema respiratorio incluyen, pero no se limitan a, las anomalías congénitas, atelectasis; enfermedades de origen vascular tales como la congestión y el edema pulmonar, lo que incluye el edema pulmonar hemodinámico y el edema causado por lesión microvascular, el síndrome de la angustia respiratoria de los adultos (daño alveolar difuso), embolismo pulmonar, hemorragia e infarto, hipertensión pulmonar y esclerosis vascular; la enfermedad pulmonar obstructivo crónico tales como enfisema, bronquitis crónica, asma, asma crónico, asma inducido por la aspirina, asma bronquial, y bronquiectasia; rinitis alérgica, neumonía (por ejemplo, miositis intersticial, etc.), síndrome respiratorio agudo (SARS), síndrome de angustia respiratoria de los adultos (ARDS), rinitis alérgica, sinusitis (por ejemplo, sinusitis aguda, sinusitis crónica, etc.), enfermedades intersticiales difusas (infiltrantes, restrictivas) tales como pneumoconiosis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopático, rinitis intersticial descamante, neumonitis de hipersensibilidad, eosinofilia (infiltración pulmonar con eosinofilia), neumonía de bronquiolitis obliterans, síndromes de hemorragia pulmonar difusa, lo que incluye el síndrome de Goodpasture, la hemosiderosis pulmonar y otros síndromes hemorrágicos, los trastornos vasculares de colágeno, y proteinosis alveolar; las complicaciones de las terapias, tales como la enfermedad de los pulmones inducida por las drogas, la enfermedad de los pulmones inducida por la radiación, y el transplante de pulmones, tales como el carcinoma broncogénico, lo que incluye los síndromes paraneoplásicos, el carcinoma bronquioalveolar, los tumores neuroendocrinos tales como el

carcinoide bronquial, los tumores misceláneos, y los tumores metastáticos, las patologías de la pleura, lo que incluye la efusiones pleurales no inflamatorias, neumotórax, y tumores pleurales, lo que incluye los tumores fibrosos solitarios (fibroma pleural) y el mesotelioma maligno. Los compuestos también pueden utilizarse como agentes expectorantes o como supresores de la tos.

Métodos relacionados con DAO

Los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, que inhiben el DAO, pueden utilizarse para tratar la memoria o los trastornos cognoscitivos o para reforzar la memoria y la función cognoscitiva, por ejemplo, en los pacientes que sufren de un trastorno asociado con la pérdida de memoria ni con el deterioro de la función cognoscitiva.

El paciente puede estar sufriendo de uno o más trastornos elegidos entre la memoria a corto plazo, pérdida de la memoria a largo plazo, Enfermedad de Alzheimer, y moderado deterioro cognoscitivo. El paciente puede estar sufriendo o puede estar en riesgo de desarrollar un deterioro de la función cognoscitiva asociado con el tratamiento con un agente terapéutico o de uno o más trastornos elegidos entre: demencia vascular, La enfermedad de Huntington, hidrocéfalo, depresión, trastorno bipolar, amnesia, demencia relacionada con SIDA, La enfermedad de Pick, Síndrome de Creutzfeldt-Jakob, y La enfermedad de Parkinson. Los compuestos pueden administrarse junto con un segundo agente, por ejemplo, tacrina, clorhidrato de donepezilo, galantamina, rivastigmina, un inhibidor de colinesterasa, un antagonista del receptor del NMDA, un antagonista del receptor M1 muscarínico, vitamina E/tocoferol, una estatina, CX516,

aripipazol, CPI-1189, leteprinim potasio, tartrato de fenserina, pravastatina, estrógeno conjugado, risperidona, SB737552, SR 57667, o SR 57746.

Los compuestos pueden utilizarse para tratar la propensión a olvidarse, una tendencia moderada a ser incapaz de recuperar o recordar información que alguna vez se había registrado, aprendido o guardado en memoria. La tendencia a olvidar benigna típicamente afecta a las personas de más de 40 años de edad, y puede reconocerse mediante instrumentos de evaluación estándar tales como la escala de memoria Wechsler Memory Scale (Russell, 1975, *J. Consult Clin. Psicol*. 43:800-809).

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento del AD. Los métodos para diagnosticar el AD se conocen en la especialidad. Por ejemplo, los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) pueden utilizarse para diagnosticar el AD (McKhann et al. 1984 Neurology 34:939-944). La función cognoscitiva del paciente puede evaluarse mediante la subescala Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog; Rosen et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141:1356-1364).

Los compuestos pueden utilizarse para tratar los trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia, autismo, trastorno del déficit de atención (ADD), y el trastorno del déficit de atención - hiperactividad (ADHD). Pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo: los trastornos relacionados con la ansiedad; los trastornos de la alimentación; los trastornos

relacionados con el abuso de sustancias; los trastornos de la personalidad; y otros trastornos mentales.

Los compuestos pueden utilizarse para tratar el deterioro cognoscitivo y de memoria asociado con las lesiones o traumas en la cabeza, que a veces recibe la denominación de trastorno de amnesia debido a una condición médica general.

Los compuestos también pueden utilizarse para tratar las condiciones y trastornos que incluyen, pero no se limitan a, los trastornos del aprendizaje infantil, las enfermedades y los trastornos neurodegenerativas tales como el MLS (ataxia cerebelar), ataxia, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Down, demencia de múltiples infartos, status epilecticus, lesiones contusivas (por ejemplo lesión en la medula espinal y lesión en la cabeza), neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo SIDA, encefalopatías), epilepsia, falta benigna de memoria y lesiones cerradas en la cabeza. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la lesión neurotóxica que sigue al ataque de apoplejía, ataque tromboembólico, ataque hemorrágico, isquemia cerebral, espasmo cerebral, amnesia por hipoglucemia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco.

Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático pueden desarrollarse después de una lesión neuronal, y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, aún después de haberse curado la lesión original. La lesión neuronal puede tener lugar en los nervios periféricos, en las raíces dorsales, médula espinal o en determinadas regiones en el cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o accidente que

los precipitó. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; el dolor de espalda, el dolor no específico en la parte inferior de la espalda; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia, tales como la neuralgia posherpética y la neuralgia del trigémino, el dolor relacionado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias vitamínicas; el dolor relacionado con la compresión de los nervios (por ejemplo, el síndrome del túnel carpiano), y el dolor resultante de trauma físico, dolor por la amputación/miembro fantasma), cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas. Los síntomas del dolor son increíblemente heterogéneos y frecuentemente se los describe como dolor punzante o quemante. Por otra parte, está el dolor asociado con sensaciones que normalmente no son dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestesias y disestesias), una mayor sensibilidad al toque (hiperestesia), la sensación dolorosa después de un estímulo inocuo (alodinia dinámica, estática o térmica), una mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos (hiperalgesia termal, al frío, mecánico), continuando la sensación de dolor después de la remoción del estímulo (hiperalgesia) o una ausencia o déficit en las trayectorias sensoriales selectivas (hipoalgesia).

Los compuestos se administran en combinación con un segundo compuesto que es útil para ralentizar o reducir el deterioro cognoscitivo o la pérdida de memoria o para incrementar la función cognoscitiva o la memoria.

El compuesto puede ser un componente de una composición farmacéutica que comprende un agente para el tratamiento de la pérdida de la memoria (por ejemplo, tacrina (Cognex®), clorhidrato de donepezilo (Aricept®), galantamina (Reminil®), rivastigmina (Exelon®), un inhibidor de la colinesterasa, un

antagonista del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), un antagonista del receptor del M1 muscarínico, vitamina E/tocoferol, una estatina (por ejemplo, lovastatina), CX516 (Ampalex®; Cortex Pharmaceuticals, Irvine, CA), aripipazol (Bristol-Meyers Squibb, Lawrenceville, NJ), CPI-1189 (Centaur Pharmaceuticals, Sunnyvale, CA), leteprinim potasio (Neotrofin®; Neotrosapeutics, Inrine, CA), tartrato de fenserina (Axonyx, New York, NY), pravastatina (Pravachol®, Bristol-Meyers Squibb, Lawrenceville, NJ), estrógeno conjugado (Premain®; Wyeth, Philadelphia, PA), risperidona (Risperdal®, Johnson & Johnson Pharmaceutcals Research and Development, Raritan, NJ), SB271046 (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA), SB737552 (GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA), SR 57667 (Sanofi-Sinthelabo, New York, NY), y SR 57746 (Sanofi-Sinthelabo, New York, NY)).

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse con D-serina o con un análogo del mismo (por ejemplo, una sal de D-serina, un éster de D-serina, D-serina alquilado, o un precursor de D-serina). Se los puede administrar junto con un antipsicótico, un antidepresivo o un psicoestimulante.

Los tratamientos para la depresión pueden utilizarse en combinación con los compuestos descritos en la presente. Los anti-depresivos adecuados incluyen: antidepresivos tricíclicos (TCAs); inhibidores de monoamina oxidasa (MAOIs); inhibidores de la reabsorción selectiva de la serotonina (SSRIs); inhibidores duales de la reabsorción de serotonina y norepinefrina; antagonistas de la iserotonina-2 / inhibidores de la reabsorción; antagonistas de alfa$_2$/serotonina-2/seratonina-3; e inhibidores selectivos de la reabsorción de la norepinefrina y dopamina.

Las drogas antipsicóticas pueden utilizarse en combinación con los compuestos descritos en la presente. Tales tratamientos incluyen: los neurolépticos (por ejemplo, clorpromazina (Thorazine®); los neurolépticos atípicos (clozapine (Clozaril®)); risperidona (Risperdal®); y olanzapina (Zyprexa®).

Algunos de los compuestos útiles inhiben la actividad de la D-aspartato oxidasa (DDO), una enzima que oxida D-Asp, D-Glu, D-Asn, D-Gln, D-Asp-dimetil-éster y N-metil-D-Asp.

Los compuestos pueden administrarse en combinación con un inhibidor o antagonistas de DAO o DDO tales como aquellos descritos en el documento Solicitud de Patente de los EE. UU. 20030166554, incorporada en la presente a título de referencia. Los inhibidores de DDO adecuados pueden incluir: aminoetilcisteína-cetimina (AECK, tialisina cetimina, ácido 2H-1,4-tiazin-5,6-dihidro-3-carboxílico, S-aminoetil-L-cisteína cetimina, ácido 2H-1,4-tiazin-3-carboxílico, 5,6-dihidro-); aminoetilcisteína (tialisina); cisteamina; panteteína; cistationina; y S-adenosilmetionina.

Administración de los compuestos

Los compuestos pueden utilizarse solos o en combinación con otros los compuestos utilizados para tratar los trastornos inflamatorios. Las terapias de combinación son útiles en una variedad de situaciones, lo que incluye cuando una dosis efectiva de uno o más de los agentes utilizados está asociada con una toxicidad o efectos laterales no despeados cuando no se la utiliza en combinación. Esto se debe a que puede utilizarse una terapia de combinación para

reducir la dosis o duración requerida de la administración de los agentes individuales.

Por lo tanto, los compuestos pueden utilizarse en una terapia conjunta con un segundo agente, por ejemplo, un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios que pueden utilizarse en terapia conjunta incluyen: NSAIDs, los compuestos que son inhibidores de la biosíntesis de los leucotrienos, inhibidores de 5-lipoxigenasa (LO) o agonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) (por ejemplo, masoprocol, tenidap, zileuton, pranlukast, tepoxalina, rilopirox, y clorhidrato de flezelastina, fosfato de enazadrem, bunaprolast, ABT-761, fenleutona, tepoxalina, Abbott-79175, Abbott-85761, una N- (5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamida, 2,6-di-ter-butilfenolhidrazonas, methoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138, el compuesto SB-210661, un compuesto 2-cianonaftalenpirodunal sustituido tal como L-739,010, un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530, o un compuesto indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY s x 1005), inhibidores de p38 (por ejemplo, SB203580 y el compuesto Vertex compuesto VX745), antagonistas de LTB_4 e inhibidores de la LTA_4, moduladores de CRTH2 (por ejemplo, ramatroban), esteroides o corticoesteroides (por ejemplo, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonide, bunedoside, butixocort, dexametasona, flunisolide, fluocortina, fluticasona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, tiprednoano, tixocortal, triamcinolona y triamcinolona acetonida), y otros compuestos que incluyen: el compuesto de Bayer BAY1005 (registro CA 128253-31-6), el compuesto de Ciba Geigy CGS-25019C, el compuesto de Leo Denmark ETH-615, el compuesto de Lilly LY-293111, el compuesto de Ono ONO-4057, el compuesto de Terumo TMK-688, los compuestos de Lilly LY-

213024, 264086 y 292728, el compuesto de ONO ONO-LB457, el compuesto de Searle SC-53228, calcitrol, los compuestos de Lilly LY-210073, LY-223982, LY-233469, y LY-255283, el compuesto de ONO ONO-LB-448, los compuestos de Searle SC-41930, SC-50605 y SC-51146, y SmithKline SKF-104493. Tales drogas anti-inflamatorias también pueden incluir esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonide, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonide o furoato de mometasona; o esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445 y WO 03/072592; agonistas del receptor del glucocorticoide no esteroide, tales como aquellos descritos en los documentos WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195 y WO 04/005229; los antagonistas de LTB4, tales como aquellos descritos en el documento U. S. Patent No. 5,451,700; los antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; los inhibidores de PDE4, tales como ciiomilast (Ariflo GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19- 8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilline (Almirall Prodesfarma), PD189659 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Ceigene), KW 4490 (Kyowa Hakko Kogyo), WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 y WO 04005258 (Merck), como aquellos descritos en los documentos WO 98/18796 y WO 03/39544; los agonistas de A2a, tales como aquellos descritos en los documentos EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399,

WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462 y WO 03/086408; los antagonistas de A2b, tales como aquellos descritos en el documento WO 02/42298; y los antagonistas del adrenoceptor O-2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol, procaterol, formoterol, mesilato de bitolterol, pirbuterol, y los enantiómeros quirales y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y los compuestos (en forma libre, de sal o solvato) de la fórmula (I) del documento WO 00/75114.

Los compuestos pueden utilizarse en combinación con inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, meloxicam, Celecoxib, Valdecoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, y Lumaricoxib.

Los compuestos pueden utilizarse en una terapia conjunta con un agente utilizado para tratar un trastorno de ansiedad, lo que incluye: benzodiazepinas (por ejemplo, Xanax®, Librium®), SSRIs (por ejemplo, Prozac®, Zoloft®), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOIs) y antidepresivos tricíclicos (TCAs, por ejemplo, amitriptilina).

Los compuestos pueden utilizarse en combinación con agentes antiinfecciosos tales como ácido fusídico y agentes antifúngicos tales como clotrimazol (ambos para el tratamiento de dermatitis atópica).

Los compuestos pueden utilizarse en una terapia conjunta con un agente utilizado para tratar la artritis reumatoide, lo que incluye etanercept (Enbrel®) e infliximab (Remicade®).

Los compuestos también pueden utilizarse en una terapia conjunta con un segundo componente que tiene una actividad analgésica. Los analgésicos que pueden utilizarse en una terapia conjunta incluyen, pero no se limitan a: NSAIDs (por ejemplo, acemetacina, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alminoprofeno, apazona, aspirina, azapropazona, benoxaprofeno, bezpiperilona, ácido buclóxico, carprofeno, clidanac, diclofenac, diclofenac, diflunisal, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenbufeno, fenclofenac, ácido fenclósico, fenoprofeno, fentiazac, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno, furofenac, ibufenac, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepac, isoxicam, cetoprofeno, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona oxaprozina, naproxeno, ácido niflúmico, oxaprozina, oxpinac, oxifenbutazona, fenacetina, fenilbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, sudoxicam, tenoxican, sulfasalazina, sulindac, sulindac, suprofeno, ácido tiaprofénico, tiopinac, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, zidometacina, zomepira, y zomepirac), un analgésico no narcótico tal como tramadol, un analgésico opioide o narcótico (por ejemplo, APF112, beta funaltrexamina, buprenorfina, butorfanol, codeína, cipridima, dezocina, dihidrocodeína, difeniloxilato, enkefalina pentapéptido, fedotozina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, lignocaína, levorfanol, loperamida, meperidina, mepivacaína, metadona, metil nalozona, morfina, nalbufina, nalmefeno, naloxonazina, naloxona, naltrexona, naltrindol, nor-binaltorfimina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno y trimebutina), antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, ezlopitant y SR-14033, SSR-241585), antagonistas del receptor de CCK (por ejemplo, loxiglumide),

antagonistas del receptor de NK3 (por ejemplo, NKP-608C, talnetant (SB-233412), D-418, osanetant SR-142801, SSR-241585), inhibidores de la reabsorción de norepinefrina-serotonina (NSRI; por ejemplo, milnacipran), agonistas y antagonistas del receptor de vainilloide, antagonistas del receptor de los canabinoides (por ejemplo, arvanil), sialorfina, los compuestos o péptidos que son inhibidores de neprilisina, frakefamide (H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH_2; WO 01/019849 A1), Tyr-Arg (quiotorfina), agonistas del receptor de CCK (por ejemplo, caeruleína), péptidos conotoxina, análogos péptidos de timulina, dexloxiglumide (el isómero R de loxiglumide; documento WO 88/05774), y los péptidos analgésicos (por ejemplo, endomorfina-1, endomorfina-2, nocistatina, dalargina, luprona y la sustancia P).

Otros agentes que pueden utilizarse en combinación con los compuestos descritos en la presente para el tratamiento, por ejemplo, del dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a: (i) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina; (ii) una droga antiinflamatoria no esteroide (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina o zomepirac, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; (iii) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital,

metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; (iv) una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, (v) un antagonista de H1 que tiene una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorofeniramina o clorciclizina o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; (vi) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; (vii) un relajante de los músculos esqueléticos, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfrenadina o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, (viii) un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirroloquinolinquinona o ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos; (ix) un α-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina; (x) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina; (xi) un anticonvulsivante, por ejemplo carbamazepina, valproato de sodio o valproato; (xii) un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (aR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftirdin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-

morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S); (xiii) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio o darifenacina; (xiv) un inhibidor de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib o valdecoxib; (xv) un inhibidor no selectivo de COX (preferentemente con protección de GI), por ejemplo nitroflurbiprofeno (HCT-1026); (xvi) un analgésico carbón-alquitrán, en particular paracetamol; (xvii) un neuroléptico tal como droperidol; (xviii) un antagonista del receptor de los vainilloides (por ejemplo esinferatoxina) (por ejemplo capsazepina); (xix) un beta-adrenérgico tal como propranolol; (xx) un anestésico local tal como mexiletino; (xxi) un corticosteroide, tal como dexametasona (xxii) un agonista o antagonista del receptor de la serotonina (xxiii) un analgésico colinérgico (nicotínico); (xxiv) Tramadol (marca comercial); (xxv) un inhibidor de PDEV tal como sildenafil, vardenafil o taladafil; (xxvi) un ligando de alpha-2-delta tal como gabapentina o pregabalina; y (xxvii) un canabinoide.

Por otra parte, pueden utilizarse determinados antidepresivos en terapia conjunta sea porque tienen una actividad analgésica sea de alguna otra manera son de uso beneficioso en combinación con un analgésico. Los ejemplos de tales anti-depresivos incluyen: inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina), inhibidores duales de la absorción de la serotonina-norepinefrina, venlafaxina y nefazadona. Determinados anticonvulsivantes tienen una actividad analgésica y son útiles en terapia conjunta. Tales anticonvulsivantes incluyen: gabapentina, carbamazepina,

fenitoína, valproato, clonazepam, topiramato y lamotrigina. Tales agentes se consideran particularmente útiles para el tratamiento del dolor neuropático, por ejemplo, el tratamiento de la neuralgia del trigémino, la neuralgia posherpética, y la neuropatía diabética dolorosa. Los compuestos adicionales útiles en terapia conjunta incluyen: los agonistas del receptor de alpha-2-adrenérgico (por ejemplo, tizanidina y clonidina), mexiletina, los corticosteroides, los compuestos que bloquean el receptor de NMDA (N-metil-Daspartato) (por ejemplo, dextrometorfano, cetamina y amantadina), los antagonistas de la glicina, carisoprodol, ciclobenzaprina, diversos opiáceos, antitusivos no opiáceos (por ejemplo dextrometorfano, carmifeno, caramifeno y carbetapentano), antitusivos opioides (por ejemplo codeína, hidrocodona, metaxolona. Los compuestos también pueden ser útiles en combinación con óxido nitroso gaseoso inhalable (para el tratamiento de la vasoconstricción pulmonar o de la constricción de las vías aéreas), un antagonista del receptor del tromboxano A2, un estimulante (es decir cafeína), un antagonista de H_2 (por ejemplo ranitidina), un antiácido (por ejemplo hidróxido de aluminio o hidróxido de magnesio), un antiflatulento (por ejemplo simeticona), un descongestivo (por ejemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, clorhidrato de oximetazolina, epinefrina, nafazolina, clorhidrato de nafazolina, xilometazolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina, propilhexedrina o levodesoxiefedrina), una prostaglandina (por ejemplo misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol o rosaprostol), un diurético, un antagonista sedante o no sedante del receptor de la histamina HI /antihistamina (es decir cualquier compuesto que sea capaz de bloquear, inhibir,

reducir o de alguna otra manera interrumpir la interacción entre la histamina y su receptor) lo que incluye pero no a título de limitación: - 4 asternizol, acetaminofeno, acrivastina, antazolina, asternizol, azatadina, azelastina, astamizol, bromofeniramina, maleato de bromofeniramina, carbinoxamina, carebastina, cetirizina, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, cimetidina, clemastina, ciclizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, desloratidina, loratidina, dexclorfeniramina, dimetindeno, difenhidramina, difenilpiralina, succinato de doxilamina, doxilamina, ebastina, efletirizina, epinastina, farnotidina, fexofenadina, hidroxizina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levocetirizina, levocetirizina, loratadina, meclizina, mepiramina, mequitazina, metdilazina, mianserina, mizolastina, noberastina, norasternizol, noraztemizol, fenindamina, feniramina, picumast, prometazina, pinlamina, pirilamina, ranitidina, temelastina, terfenadina, trimeprazina, tripelenamina y triprolidina; un antagonista de los receptores de la histamina de tipo 4; un agonista de 5HT1, tales como un triptano (por ejemplo, sumatriptano o naratriptano), un agonista de adenosina A1, un ligando de EP, un bloqueador de los canales de sodio, un bloqueador de los canales de sodio (por ejemplo lamotrigina), un antagonista de la sustancia P (por ejemplo un antagonista de NK), un canabinoide, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un antagonista del receptor de leucotrieno /antagonista de leucotrieno /antagonistas de LTD4 o LTC_4 o LTB4 o LTE4 (es decir, cualquier compuesto que sea capaz de bloquear, inhibir, reducir o de alguna otra manera interrumpir la interacción between los leucotienos y el receptor de Cys LTI) lo que incluye pero no a título de limitación: zafirlukast, verlukast (MK-679), montelukast, montelukast sodio (Singulair®), pranlukast, iralukast (CGP 45715A),

pobilukast, BAY x 7195, SKB-106,203, fenotiazin-3-ilo tales como L-651,392, los compuestos de amidino tales como CGS-25019c, las benzoxalaminas tales como ontazolast; las bencencarboximidamidas tales como BIIL 284/260, ablukast, RG-12525, Ro-245913, y los compuestos de los que tienen una actividad antagonista con respecto al LTD4 descritos en el documento US 5,565,473, un DMARD (por ejemplo metotrexato), una droga antiepiléptica estabilizante de las neuronas, un inhibidor de la absorción de los monoaminérgicos (por ejemplo venlafaxina), un inhibidor de la metaloproteinasa de matriz (las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, como la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), la estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y la estromelisina-3 (MMP-1 1) y MMP-9 y MMP-12, lo que incluye agentes tales como doxiciclina), un inhibidor de óxido nítrico sintasa (NOS) tal como un inhibidor de iNOS o de nNOS, un inhibidor de la liberación, o acción, del factor de la necrosis de los tumores, una terapia de anticuerpos tal como una terapia de anticuerpos monoclonales, un agente antiviral tal como un inhibidor de los nucleósidos (por ejemplo lamivudina) o un modulador del inmune sistema (por ejemplo interferón), un anestésico local, un inhibidor conocido del FAAH (por ejemplo, PMSF, URB532, URB597, o BMS-1, como aquellos descritos en los documentos WO04033652, US6462054, US20030092734, US20020188009, US20030195226, y WO04033422), un antidepresivo (por ejemplo, VPI-013), una amida de ácido graso (por ejemplo anandamida, N-palmitoil etanolamina, N-oleoil etanolamida, 2-araquidonoilglicerol u oleamida), arvanilo, análogos de anadamida y arvanilo como se describe en el documento US 20040122089, y un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantorazol y rabeprazol).

Los compuestos también pueden utilizarse en una terapia conjunta con un segundo agente que es un antagonista del receptor de los canabanoides para prevenir y/o tratar la obesidad y otros trastornos relacionados con el apetito.

También es posible administrar los agentes junto con uno o más de los siguientes:

un ácido nucleico inmunoestimulador que contiene un motivo o estructura básica inmunoestimuladora que induce una inmune respuesta de Th1 y/o suprime la inmunorrespuesta de Th2 tales como los motivos CpG, motivos poli-G y motivos ricos en T. Ejemplos de ácidos nucleicos inmunoestimulantes pueden encontrarse en el documento US20030087848; que desactive anticuerpos (por ejemplo, monoclonales o policlonales) con respecto a las interleuquinas (por ejemplo, IL-4 y IL-5 (por ejemplo ver Leckie et al. 2000 *Lancet* 356:2144));

receptores solubles de quimioquinas (por ejemplo el receptor recombinante soluble de IL-4 (Steinke y Borish 2001 *Respiratory Research* 2:66)); moduladores del receptor de quimioquinas, lo que incluye, pero no a título de limitación, las superfamilias de los receptor de quimioquina (por ejemplo CCR1 (por ejemplo, CP-481,715 (Gladue et al. *J Biol Chem* 278:40473)), CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3 (por ejemplo, UCB35625 (Sabroe et al. *J Biol Chem* 2000 275:25985), CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C, como la familia XC.) Estos moduladores incluyen los compuestos descritos en los documentos US20060052413, US20060025432, WO0039125A1,

WO02070523A1, WO03035627A1, WO03084954A1, WO04011443A1, WO04014875A1, WO04018425A1, WO04018435A1, WO04026835A1, WO04026880A1, WO04039376A1, WO04039377A1, WO04039787A1, WO04056773A1, WO04056808A1, WO05021513A1, WO04056809A1, EP1541573A1, WO05040167A1, WO05058881A1, WO05073192A1, WO05070903A2, WO05101989A2, WO06024823, WO06001751, WO06001752 y EP1571146A1; los antenas del receptor de PGD_2 lo que incluye, pero no a título de limitación, los compuestos que tienen una actividad antagonista de PGD_2 descritos en los documentos Solicitudes de Patente de los EE. UU. publicadas US20020022218, US20010051624, y US20030055077, Solicitudes de Patente PCT Publicadas W09700853, W09825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO0178697, WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813, y WO04058164, Solicitudes de Patente Europeas Publicadas EP945450 y EP944614, y los enumerados en Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557, Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891, y Torisu et al. 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685;

los inhibidores de las moléculas de adhesión, lo que incluye los antagonistas de VLA-;

los antagonistas del receptor apurinérgico tales como los antenas del trec1 de P2X7 revelados en el documento WO06025783;

los inmunosupresores tales como la ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune® Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), pimecrolimus, rapamicina (sirolimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y los micofenolatos, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®);

los agonistas β, lo que incluye pero no a título de limitación: albuterol (Porventil®, Salbutamol®, Ventolin®), bambuterol, bitoterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, isoetarina (Bronkosol®, Bronkometer®), metaproterenol (Alupent®, Metaprel®), pitbuterol (Maxair®), reproterol, rimiterol, salmeterol, terbutaline (Brethaire®, Brethine®, Bricanil®), adrenalin, isoproterenol (Isuprel®), bitartrato de epinefrina (Primatene®), efredrina, orciprenlaína, fenoterol e isoetarina;

las combinaciones de β2-agonista-corticosteroides, lo que incluye pero no a título de limitación: salmeterol-fluticasona (Advair®), formoterol-budesonide (Symbicort®);

un broncodilatador, lo que incluye pero no a título de limitación las metilxanataninas tales como teofilina y aminofilina;

un estabilizador de las células madre lo que incluye pero no a título de limitación cromolina, cromolina sódica, cromoglicato de sodio, nedocromil, y proxicromil;

un anticolinérgico, lo que incluye pero no a título de limitación: atropina, benztropina, biperideno, flutropio, hiosciamina, hioscina, ilutropio, ipratropio, bromruo de ipratropio, metescopolamina, oxibutinina, rispenzepina, escopolamina, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, glucopirrrolato, pirenzopina, telenzepina, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y también aquellos descritos en los documentos WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, 1 19. WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, patente U. S. N.° 5.171.744, patente U.

S. N.° 3.714.357 y WO 03/33495;

un antitusivo, lo que incluye pero no a título de limitación: dextrometorfano, codeína e hidromorfona;

un descongestivo, lo que incluye pero no a título de limitación: pseudoefedrina y fenilpropanolamina;

un expectorante, lo que incluye pero no a título de limitación: guafenesina, guayacolsulfato, terpina, cloruro de amonio, guayacolato de glicerol, y glicerol yodado;

un inhibidor de PDE, lo que incluye pero no a título de limitación filaminast, denbufileno piclamilast, roflumilast, zardaverina, cilomilast y rolipram;

un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, lo que incluye pero no a título de limitación; Omalizumab (xolair®) y talizumab (tnx-901);

un tensioactivo de los pulmones, lo que incluye pero no a título de limitación dsc-104;

un agente cardiovascular tal como un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador beta- adrenoceptor, una enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2, un agente que reduce el nivel de los lípidos tal como una estatina o un fibrato, un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; trombolítico o un anticoagulante tales como un inhibidor de la agregación de las plaquetas;

agentes antitrombóticos, tales como agentes

trombolíticos (por ejemplo, estreptoquinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), heparina, hirudina y derivados de warfarina, β-bloqueadores (por ejemplo, atenolol), agonistas β-adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de ACE y vasodilatadores (por ejemplo, sodio nitroprusida, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enaloprilat);

agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de la insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburide, meglinatide), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de la α-glucosidasa (acarbosa), agonistas de PPAR-gamma y/o los compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®), ciglitazona, pioglitazona (Actos®) y englitazona;

los agentes antiosteoporosis, lo que incluye agentes hormonales tales como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato;

preparaciones de interferón (tales como interferón β-Iα, interferón β-Iβ, y los interferones alfa, beta y gamma);

los compuestos de oro tales como auranohm, aurantio, auranofina y aurotioglucosa;

los citoquinmoduladores lo que incluye pero no a título de limitación, los inhibidores del factor de la necrosis de los tumores (TNF) (por ejemplo etanercept (Enbrel®), las terapias de anticuerpos tales como adalimumab, CDP-870, orthoclone (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulec®)), infliximab (Remicade®), D2E6 anticuerpo TNF),

las interleuquinas (lo que incluye IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL11, IL12, IL13, IL14, IL15, IL16, IL17 y los compuestos descritos en los documentos WO05042502A1 y WO05061465A1), los antenas de la interleuquina o los inhibidores tales como anakinra (kineret) y pentoxifilina;
los lubricantes o emolientes tales como petrolato y lanolina, agentes queratolíticos, los derivados de la vitamina D_3 (por ejemplo, talidomida o un derivado de los mismos, ditranol, calcipotrieno y calcipotriol (Dovonex®)), PUVA, antralina (Drithrocreme®), etretinato (Tegison®) e isotretinoína;

agonistas del ácido nicotínico u otro agonista del receptor del ácido nicotínico (por ejemplo, es posible coadministrar un antagonista de CRTH2 o de DP-1 para reducir, prevenir o eliminar el flushing asociado con la administración de ácido nicotínico o de un agonista del receptor nicotínico). En determinadas formas de realización, un compuesto descrito en la presente que es selectivo para antagonizar la actividad del DP-1, se administra conjuntamente con ácido nicotínico o con un agonista del receptor del ácido nicotínico para prevenir y/o tratar la aterosclerosis en la ausencia de un flushing sustancial. En otras formas de realización, un compuesto descrito en la presente que es selectivo para antagonizar la actividad de CRTH2 se administra conjuntamente con ácido nicotínico o con un agonista del receptor del ácido nicotínico para prevenir y/o tratar la aterosclerosis en la ausencia de un flushing sustancial;

agentes antibacterianos tales como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido

inhalado, un agente antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de las proteasas tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa de los nucleósidos tales como didanosina, lamivudina, estavudina, ozalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tales como nevirapina o efavirenz;

un agente del SNC tal como un antidepresivo (tales como sertralina), una droga antiparkinsoniana (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la reabsorción de la dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un antagonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa), o una droga anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, propentofilina o metrifonato;

un agente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, (i) una droga antiproliferante/antineoplásica, tales como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalano, clorambucilo, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como fluorpirimidina, 5-fluorouracilo, tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicinc-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un vinca alcaloide tales como vincristina, vinblastina, vindesina o

vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecano o una camptotecina); (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o iodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un rogestrógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5-alfa-reductasa tal como finasteride; (iii) un agente que inhibe la invasión de las células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteinasa tal como marimastat o un inhibidor del activador de la función del receptor de la uroquinasa plasminógeno); (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento (por ejemplo anticuerpos monoclonales tales como Herceptina (trastuzumab) o Erbitux (cetuximab), un inhibidor de farnesiltransferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (geftinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor del crecimiento de plaqueta. o un inhibidor de la familia del factor del crecimiento de los hepatocitos; (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor del

crecimiento endotelial (por ejemplo, el anticuerpo del factor del crecimiento de las células epiteliales bevacizumab, un compuesto revelado en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funcione por medio de otro mecanismo (por ejemplo, linomide, un inhibidor de la función de integrina ocvp3 o una angioestatina); (vi) un agente que daña el sistema vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto revelado en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213; (vii) un agente utilizado en la terapia antisentido, por ejemplo, uno orientado a uno de los objetivos enumerados en lo que precede, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras; (viii) un agente utilizado en un enfoque de terapia de genes, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como el p53 aberrante o el BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida a teragenes) tales como mediante el uso de citosina desaminasa, timidina, himidina y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como una terapia de genes de resistencia a múltiples drogas; o (ix) un agente utilizado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo, enfoques ex vivo e in vivo para incrementar el carácter inmunógeno de las células de renovación del paciente, tales como la transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques a la energía de las células T, enfoques mediante el uso de inmunocélulas transfectadas tales como las células dendríticas citoquina-transfectadas, enfoques mediante el uso de cepas de células tumorales citoquina-transfectadas y enfoques mediante el uso de anticuerpos antiidiotípicas;

agentes de esclerosis múltiple tales como interferón β - I β (Betaseron®), interferón β- I α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatirámero (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida; y otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos, los agentes ADN-alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercaladores de ADN (por ejemplo, doxorrubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis del ADN tales como hidroxiurea, agentes reticulantes de ADN, por ejemplo, mitomicina C, terapia de hormonas (por ejemplo, tamoxifeno, y flutamide), leflunomide, hidroxiclorquina, d-penicilamina, diacereína, terapias intraarticulares tales como los derivados de ácido hialourónico, suplementos nutricionales tales como glucosamina, combinaciones de aminosalicilatos y sulfapindina tales como mesalazina, balsalazida y olsalazina, agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, un inhibidor de triptasa, un antagonista de la activación de las plaquetas (PAP), una enzima convertidora de interleuquina (ICE), una inosin-5'-monofosfato deshidrogenasa (inhibidor de IMPDH), catepsina, un inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tales como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo mesilato de geftinib o imatinib), un inhibidor de serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, INK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa que interviene en la regulación del ciclo de las células (tal como una quinasa dependiente de cilina), un inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa, un

inhibidor de la xantina oxidasa (por ejemplo alopurinol), un agente uricosírico (por ejemplo probenecid, sulenpirazona o benzbromarona), un secretagogo de la hormona del crecimiento, un factor del crecimiento de transformación, un factor del crecimiento derivado de las plaquetas, un factor del crecimiento de los fibroblastos (por ejemplo el factor del crecimiento de los fibroblastos básicos, un factor estimulador de la colonia de los macrófagos granulocíticos (GM-CSF), crema de capsaicina, un inhibidor de la elastasa (tal como UT-77 o ZD-0892), un inhibidor de la enzima de la conversión del TNF-alfa (TACE), un agente que modula la función de los receptores similares al Toll (TLR), un inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS, y agentes citostáticos (por ejemplo, imatinib (STI571, Gleevec®) y rituximab (Rituxan®)).

Los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, los inhibidores de DAO) pueden ser administrados junto con uno o más D-aminoácidos (por ejemplo, uno o más de los siguientes: D-Asp, D-Ser, D-Ala, D-Leu y D-Pro) cuando se los administra para tratar, por ejemplo, un trastorno relacionado con el SNC.

Terapia de combinación

La terapia de combinación puede llevarse a cabo mediante la administración de dos o más agentes, cada uno de los cuales se formula y administra por separado, o mediante la administración de dos o más agentes en una sola formulación. Otras combinaciones también se hallan abarcadas por la terapia de combinación. Por ejemplo, es posible formular dos agentes juntos, y administrárselos en conjunción con una formulación separada que contiene un tercer agente. Si bien

es posible administrar simultáneamente dos o más agentes en la terapia de combinación, esto no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en minutos, horas, días, o semanas. Por lo tanto, los dos o más agentes pueden administrarse dentro de minutos entre sí o dentro de 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 ó 24 horas entre sí o dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí o dentro de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 semanas de intervalo. En algunos casos son posibles intervalos aún más prolongados. Si bien en muchos casos es deseable que los dos o más agentes utilizados en una terapia de combinación se hallen presentes dentro del cuerpo del paciente simultáneamente, esto no es necesario.

La terapia de combinación también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes utilizados en la combinación. Por ejemplo, si se utilizan el agente X y el agente Y en una combinación, se los podría administrar secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, por ejemplo, en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

ADMINISTRACIÓN

Los agentes, solos o en combinación, pueden combinarse con cualquier portador o medio farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, se los puede combinar con materiales que no produzcan una reacción adversa, alérgica o de de alguna otra manera no deseada, cuando se los administra a un paciente. Los portadores o medios utilizados pueden incluir solventes, dispersantes, recubrimientos, agentes promotores de la absorción, agentes de liberación controlada, y uno o más excipientes inertes (lo que incluye almidones, polioles,

agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, y similares), etc. Si se desea, es posible recubrir dosis de tableta de las composiciones reveladas, mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

El agente puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales se preparan a partir de bases farmacéuticamente aceptables, no-tóxicas, lo que incluye bases inorgánicas y bases orgánicas. Los ejemplos de saltes derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales de manganeso, potasio, sodio, zinc, y similares. En algunas formas de realización, la sal puede ser una sal de amonio, calcio, magnesio, potasio o sodio. Los ejemplos de sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso, y similares. En algunas formas de realización, la sal puede ser una sal de amonio, calcio, magnesio, potasio o sodio. Los ejemplos de sales derivadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, benetamina, *N,N'*-dibenziletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoethnol, 2-dimetilaminoetanol, dietanolamina, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, epolamina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, meglumina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, y trolamina, trometamina. Los ejemplos de otras sales incluyen tris, arecolina, arginina, bario, betaína, bismuto, clorprocaína,

colina, clemizol, deanol, imidazol, y morfolinetanol. En una forma de realización se trata de sales de tris.

Los agentes pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, como una tableta o cachet que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente, pella, gel, pasta, jarabe, bolus, electuario, y suspensión; cápsula; polvo, gránulos; en forma de una solución o de una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso o en una emulsión líquida de aceite en agua o en una emulsión de agua en aceite, por medio de una formulación liposomal (ver, por ejemplo, el documento EP 736299) o en alguna otra forma. Las formulaciones administradas por vía oral pueden incluir ligantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes de lubricación, superficie activas o de dispersión, agentes saborizantes y humectantes. Las formulaciones administradas por vía oral tales como tabletas, pueden opcionalmente estar recubiertas o acanaladas, y puede formularse de manera de proveer una liberación sostenida, retardada o controlada, del ingrediente contenido en ellas. Los agentes también pueden ser útiles si se los administra mediante la tecnología de la entrega de captisol, supositorio rectal o por vía parenteral.

Puede prepararse una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre flujo tal como un polvo o gránulos, eventualmente mezclado con un ligante, lubricante, diluente inerte, agente de lubricación, superficie activa o de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden prepararse por moldeo en una máquina adecuada por lo que se utiliza una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las

tabletas pueden opcionalmente recubrirse o acanalarse y es posible formularlas de manera de proveer una liberación sostenida, retardada o controlada, del ingrediente activo contenido en ellas. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un "vehículo farmacéuticamente aceptable", y esta expresión tiene por objeto abarcar uno o más excipientes inertes, los cuales incluyen almidones, polioles, agentes granulantes, celulosa microcristalina, diluentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, y similares. Si se desea, las tabletas dosificadas de los compuestos revelados pueden recubrirse mediante técnicas standard, acuosas o no acuosas. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" también abarca medios de liberación controlada.

Las composiciones de la presente invención también pueden opcionalmente incluir otros ingredientes terapéuticas, agentes antitorta, agentes de conservación, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes, desecantes, plastificantes, tintes, y similares. Cualquiera de tales ingredientes opcionales ha de ser compatible con el compuesto, a efectos de asegurar la estabilidad de la formulación.

La composición puede contener otros aditivos de acuerdo con necesidad, lo que incluye por ejemplo lactosa, glucosa, fructosa, galactosa, trehalosa, sucrosa, maltosa, rafinosa, maltitol, melezitosa, estaquiosa, lactitol, palatinita, almidón, xilitol, manitol, mioinositol, y similares, y los hidratos de los mismos, y aminoácidos, por ejemplo alanina, glicina y betaína, y los péptidos y proteínas, por ejemplo albumen.

Los ejemplos de excipientes para utilizar como vehículos farmacéuticamente aceptables, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables y los ingredientes adicionales anteriormente mencionados incluyen, pero no se limitan a, ligantes, cargas, desintegrantes, lubricantes, agentes anti-microbiales, y agentes de recubrimiento tales como:

LIGANTES: ácido algínico, celulosa y sus derivados (*por ejemplo* etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), ácido cítrico monohidrato, almidón de maíz, gelatina, goma guar, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina (*por ejemplo* AVICEL™ tal como AVICEL-PH-101™, -103™ y -105™ comercializado por FMC Corporation, Marcus Hook, PA USA), las gomas naturales y sintéticas tales como acacia, otros alginatos, otros almidones, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, almidón de papa, tragacanto en polvo, almidón pregelatinizado (*por ejemplo* ALMIDÓN 1500® y ALMIDÓN 1500 LM®, vendido por Colorcon), alginato de sodio, o mezclas de ellos;

RELLENOS; hidróxido de aluminio y magnesio, óxido de aluminio, carbonato de calcio (*por ejemplo* gránulos o polvo), dihidróxido de calcio, sulfato de calcio (*por ejemplo* gránulos o polvo), dextratos, dextrosa, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico anhidro (gránulos o polvo), miel, lactosa hidrosa, óxidos de hierro (por ejemplo amarrillo, negro, rojo, por ejemplo óxido ferroso), caolín, lactosa, lactosa y aspartamo, lactosa y celulosa, lactosa y celulosa microcristalina, lactosa anhidrato, lactosa monohidrato, aluminato de magnesio, carbonato de magnesio

hidróxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina & goma guar, molazas, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, ácido silícico, anhídrido silícico, celulosa microcristalina, cloruro de sodio, sorbitol, lecitina de soja, almidón, sucrosa, talco, triacetina, fosfato de calcio tribásica, goma xantano, o mezclas de ellos;

DESINTEGRANTES: agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, arcillas, croscarmellosa sodio, crospovidona, gomas (como el gelano), lactosa monohidrato, hidroxipropilo de baja sustitución, celulosa microcristalina, otras alginas, otras celulosas, otros almidones, polacrilina potasio, almidón de papa o tapioca, povidona, almidón pregelatinizado, emulsión de simeticona, glicolato de sodio almidón, o mezclas de ellos;

TENSIOACTIVOS: Tween 80 o copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, polioxietileno sorbitano, o mezclas de ellos;

LUBRICANTES: un aerosol coloidal de sílice sintética (Degussa Co. Plano TX USA), un dióxido de silicio pirógeno (CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA), agar, estearato de calcio, laurato de etilo, oleato de etilo, glicerina, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de soja), aceite mineral liviano, estearato de magnesio, manitol, aceite mineral, otros glicoles, ácido palmítico, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, estarilfumarato de sodio, sorbitol, ácido esteárico, gel de sílice siloide (AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA), talco, lubricante de ácidos grasos

vegetales, estearato de zinc, o mezclas de ellos;

AGENTES ANTITORTA: silicato de sodio, silicato de magnesio dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, talco, o mezclas de ellos,

AGENTES ANTIMICROBIANOS: cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, cresol, clorbutanol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, polisorbato, ácido sórbico, timersol, timo, o mezclas de ellos;

AGENTES DE RECUBRIMIENTO: cera de candelilla, cera de carnauba, celulosa acetato ftalato, etilcelulosa, gelatina, goma de gelano, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), maltodextrina, metacrilatos, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carragenina, cera microcristalina, barniz farmacéutico, polietilenglicol (por ejemplo polietilenglicol 8000, polietilenglicol 3000), acetato ftalato de polivinilo, goma laca, carboximetilcelulosa sódica, sacarosa, dióxido de titanio, o las mezclas de ellos;

COLORANTES: FD&C azul no.1, D&C amarillo #10 aluminum lake, FD&C amarillo #6/ amarillo ocaso del sol FCF aluminum lake, FD&C carmine aluminum lake y FD&C azul #1, o las mezclas de ellos; y

ANTIOXIDANTES: hidroxianisol bitulado, ascorbato de sodio, metabisulfato disódico, ácido málico, ácido cítrico, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado, vitamina C, propilgalato, o las mezclas de ellos.

La formulación también puede incluir otros excipientes y categorías de los mismos, lo que incluye pero no a título de limitación: L-histidina, Pluronic®, Poloxameros (tales como Lutrol® y Poloxamer 188), ácido ascórbico, glutatión, reforzadores de la permeabilidad (por ejemplo lípidos, colato de sodio, acilcarnitina, salicilatos, sales biliares mezcladas, micelas de ácidos grasos, agentes quelantes, ácidos grasos, tensioactivos, glicéridos de cadena media), inhibidores de proteasa (por ejemplo inhibidor de la tripsina de soja, ácidos orgánicos), agentes reductores del pH y agentes reforzadores de la absorción efectivos para promover la biodisponibilidad (lo que incluye pero no a título de limitación aquellos descritos en los documentos US6086918 y US5912014), cremas y lociones (como la maltodextrina y las carrageninas); materiales para tabletas masticables (como dextrosa, fructosa, lactosa monohidrato, lactosa y aspartamo, lactosa y celulosa, maltodextrina, maltosa, manitol, celulosa microcristalina y goma guar, sorbitol cristalino); parenterales (como manitol y povidona); agentes plastificantes (como dibutilsebacato, plastificantes para recubrimientos, acetato-ftalato de polivinilo); lubricantes en polvo (como behenato de glicerilo); cápsulas de gelatina blanda (como solución especial de sorbitol); esferas para recubrir (como esferas de azúcar); agentes de esferonización (como behenato de glicerilo y celulosa microcristalina); agentes de suspensión/gelificación (como carragenina, goma de gelano, manitol, celulosa microcristalina, povidona, sodio almidón glicolato, goma de xantano), edulcorantes (como

aspartamo, aspartamo y lactosa, dextrosa, fructosa, miel, maltodextrina, maltosa, manitol, molazas, sorbitol cristalina, solución especial de sorbitol, sucrosa); agentes de granulación húmedos (como carbonato de calcio, lactosa anhidro, lactosa monohidrato, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, povidona, almidón), caramelo, carboximetilcelulosa sodio, sabor de crema de cereza y sabor de cereza, ácido cítrico anhidro, ácido cítrico, azúcar de confitería, D&C Red No. 33, D&C Amarillo #10 Aluminum Lake, edetato disódico, alcohol etílico al 15%, FD& C Amarillo No. 6 aluminum lake, FD&C Azul #1 Aluminum Lake, FD&C Azul No. 1, FD&C azul no. 2 aluminum lake, FD&C Verde No.3, FD&C Rojo No. 40, FD&C Amarillo No. 6 Aluminum Lake, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Amarillo No.10, palmitoestearato de glicerol, monoestearato de glicerilo, índigo carmín, lecitina, manitol, metil- y propilparabenos, glicirinazato de monoamonio, sabor de naranja natural y artificial, barniz farmacéutico, poloxámero 188, polidextrosa, polisorbato 20, polisorbato 80, polividona, almidón de maíz pregelatinizado, almidón pregelatinizado, óxido de hierro rojo, sacarina sodio, sodio carboximetiléter, cloruro de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, sabor de fresa, óxido de hierro negro sintético, óxido de hierro rojo sintético, dióxido de titanio, y cera blanca.

Las dosis en forma sólida pueden opcionalmente ser tratadas con sistemas de recubrimiento (por ejemplo, el sistema de recubrimiento con película Opadry® fx, por ejemplo Opadry® azul (OY-LS-20921), Opadry® blanco (YS-2-7063), Opadry® blanco (YS-1-7040), y tinta negra (S-1-8106).

El intervalo de las dosis para los humanos adultos es por lo general de 0,005 mg a 10 g/día por vía oral. Las tabletas u otras formas de presentación provistas en unidades discretas pueden de manera conveniente contener una cantidad de compuesto descrito en la presente que es efectiva en tal dosis o en forma de un múltiplo de ella, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, usualmente alrededor de 10 mg a 200 mg. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será la responsabilidad del médico a cargo. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una cantidad de factores, los que incluyen la edad y sexo del paciente, el trastorno preciso que se está tratando, y la gravedad de este último.

Un dosis unitaria (por ejemplo una dosis oral unitaria) puede incluir, por ejemplo, de 1 a 30 µg, 1 a 40 µg, 1 a 50 µg, 1 a 100 µg, 1 a 200 µg, 1 a 300 µg, 1 a 400 µg, 1 a 500 µg, 1 a 600 µg, 1 a 700 µg, 1 a 800 µg, 1 a 900 µg, 1 a 1000 µg, 10 a 30 µg, 10 a 40 µg, 10 a 50 µg, 10 a 100 µg, 10 a 200 µg, 10 a 300 µg, 10 a 400 µg, 10 a 500 µg, 10 a 600 µg, 10 a 700 µg, 10 a 800 µg, 10 a 900 µg, 10 a 1000 µg, 100 a 200 µg, 100 a 300 µg, 100 a 400 µg, 100 a 500 µg, 100 a 600 µg, 100 a 700 µg, 100 a 800 µg, 100 a 900 µg, 100 a 1000 µg, 100 a 1250 µg, 100 a 1500 µg, 100 a 1750 µg, 100 a 2000 µg, 100 a 2250 µg, 100 a 2500 µg, 100 a 2750 µg, 100 a 3000 µg, 200 a 300 µg, 200 a 400 µg, 200 a 500 µg, 200 a 600 µg, 200 a 700 µg, 200 a 800 µg, 200 a 900 µg, 200 a 1000 µg, 200 a 1250 µg, 200 a 1500 µg, 200 a 1750 µg, 200 a 2000 µg, 200 a 2250 µg, 200 a 2500 µg, 200 a 2750 µg, 200 a 3000 µg, 300 a 400 µg, 300 a 500 µg, 300 a 600 µg, 300 a 700 µg, 300 a 800 µg, 300 a 900 µg, 300 a 1000 µg, 300 a 1250 µg, 300 a 1500 µg, 300 a 1750 µg, 300 a 2000 µg, 300 a 2250 µg, 300 a 2500 µg, 300 a 2750 µg, 300 a 3000 µg, 400 a 500 µg, 400 a 600 µg,

400 a 700 µg, 400 a 800 µg, 400 a 900 µg, 400 a 1000 µg, 400 a 1250 µg, 400 a 1500 µg, 400 a 1750 µg, 400 a 2000 µg, 400 a 2250 µg, 400 a 2500 µg, 400 a 2750 µg, 400 a 3000 µg, 500 a 600 µg, 500 a 700 µg, 500 a 800 µg, 500 a 900 µg, 500 a 1000 µg, 500 a 1250 µg, 500 a 1500 µg, 500 a 1750 µg, 500 a 2000 µg, 500 a 2250 µg, 500 a 2500 µg, 500 a 2750 µg, 500 a 3000 µg, 600 a 700 µg, 600 a 800 µg, 600 a 900 µg, 600 a 1000 µg, 600 a 1250 µg, 600 a 1500 µg, 600 a 1750 µg, 600 a 2000 µg, 600 a 2250 µg, 600 a 2500 µg, 600 a 2750 µg, 600 a 3000 µg, 700 a 800 µg, 700 a 900 µg, 700 a 1000 µg, 700 a 1250 µg, 700 a 1500 µg, 700 a 1750 µg, 700 a 2000 µg, 700 a 2250 µg, 700 a 2500 µg, 700 a 2750 µg, 700 a 3000 µg, 800 a 900 µg, 800 a 1000 µg, 800 a 1250 µg, 800 a 1500 µg, 800 a 1750 µg, 800 a 2000 µg, 800 a 2250 µg, 800 a 2500 µg, 800 a 2750 µg, 800 a 3000 µg, 900 a 1000 µg, 900 a 1250 µg, 900 a 1500 µg, 900 a 1750 µg, 900 a 2000 µg, 900 a 2250 µg, 900 a 2500 µg, 900 a 2750 µg, 900 a 3000 µg, 1000 a 1250 µg, 1000 a 1500 µg, 1000 a 1750 µg, 1000 a 2000 µg, 1000 a 2250 µg, 1000 a 2500 µg, 1000 a 2750 µg, 1000 a 3000 µg, 2 a 500 µg, 50 a 500 µg, 3 a 100 µg, 5 a 20 µg, 5 a 100 µg, 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg, 500 µg, 550 µg, 600 µg, 650 µg, 700 µg, 750 µg, 800 µg, 850 µg, 900 µg, 950 µg, 1000 µg, 1050 µg, 1100 µg, 1150 µg, 1200 µg, 1250 µg, 1300 µg, 1350 µg, 1400 µg, 1450 µg, 1500 µg, 1550 µg, 1600 µg, 1650 µg, 1700 µg, 1750 µg, 1800 µg, 1850 µg, 1900 µg, 1950 µg, 2000 µg, 2050 µg, 2100 µg, 2150 µg, 2200 µg, 2250 µg, 2300 µg, 2350 µg, 2400 µg, 2450 µg, 2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg, 2900 µg, 2950 µg, 3000 µg, 3250 µg, 3500 µg, 3750 µg, 4000 µg, 4250 µg, 4500 µg, 4750 µg, 5000 µg, 1 a 30 mg, 1 a 40 mg, 1 a 100 mg, 1 a 300 mg, 1 a 500 mg, 2 a 500 mg, 3 a 100 mg, 5 a 20 mg, 5 a 100 mg (por ejemplo 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15

mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg) de un compuesto descrito en la presente. En determinadas formas de realización, la dosis unitaria y la dosis diaria son equivalentes. En diversas formas de realización, la dosis unitaria se administra junto con alimentos en cualquier momento del día, sin alimentos en cualquier momento del día, con alimentos después de un ayuno durante la noche (por ejemplo, junto con el desayuno), en el momento de acostarse después de un bocadillo de poca grasa. En diversas formas de realización, la dosis unitaria se administra una vez por día, dos veces por día, tres veces por día, cuatro veces por día.

La combinación de dos o más ingredientes activos en una forma de dosis unitaria presenta la posibilidad de interacciones químicas entre las sustancias de los ingredientes activos. Por ejemplo, los ingredientes activos ácido y básico pueden reaccionar entre sí, y los ingredientes activos básicos ácidos pueden facilitar la degradación de sustancias ácidos inestables. Por lo tanto, en determinadas formas de dosificación, es posible que las sustancias ácidas y básicas estén físicamente separadas entre sí como dos capas distintas o aisladas en una tableta comprimida, o en el núcleo y cubierta de una tableta recubierta por prensado. Los agentes adicionales que son compatibles con componentes ácidos como sustancias básicas, tienen la flexibilidad de su colocación en cualquier capa. En determinadas composiciones de múltiples capas, al menos un ingrediente activo puede estar recubierto entéricamente. En determinadas formas de realización de los mismos, al menos un ingrediente activo puede estar presente en una forma de liberación controlada.

En determinadas formas de realización en las que se utiliza una combinación de tres o más sustancias activas, se los puede presentar como segmentos físicamente aislados de una tableta de múltiples capas prensada, que opcionalmente puede llevar un recubrimiento de película.

Las combinaciones terapéuticas descritas en la presente pueden formularse como una tableta o cápsula que comprende una pluralidad de pellets, gránulos o pellets. Todos los ingredientes activos, lo que incluye las vitaminas de la combinación, se formulan en forma de gránulos o pellets que reciben un recubrimiento adicional de un recubrimiento protector, un recubrimiento entérico, o un recubrimiento de película, a efectos de evitar las posibles interacciones químicas. La granulación y recubrimiento de gránulos o pellets se efectúan mediante el uso de técnicas de presión conocidas de una persona con pericia en la especialidad. Al menos un ingrediente activo puede estar presente en una forma de liberación controlada. Finalmente, estos gránulos o pellets recubiertas se introducen en cápsulas de gelatina dura de manera de formar tabletas.

Las combinaciones terapéuticas descritas en la presente pueden formularse como una cápsula que comprende una microtableta o minitableta de todos los ingredientes activos. Es posible preparar microtabletas de los agentes individuales mediante el uso de procedimientos farmacéuticos conocidos para la producción de tabletas tales como la compresión directa, granulación seca o granulación húmeda. Las microtabletas individuales pueden introducirse en cápsulas de gelatina dura. Una forma de dosis individual puede comprender una o más microtabletas de cada componente individual. La

microtableta puede tener un recubrimiento de película o un recubrimiento entérico.

Las combinaciones terapéuticas descritas en la presente pueden formularse como una cápsula que comprende una o más microtabletas y polvo, o una o más microtabletas y gránulos o pellets. A efectos de evitar las interacciones entre las drogas, algunos ingredientes activos de dicha combinación pueden formularse como microtableta, y los otros se introducen en cápsulas como un polvo, gránulos, o pellets. Las microtabletas pueden estar recubiertas con una película, o tener un recubrimiento entérico. Al menos uno de los ingredientes activos puede presentarse en una forma de liberación controlada.

Las combinaciones terapéuticas descritos en la presente pueden formularse distribuyéndose los ingredientes activos en la fase interior y exterior de la tableta. En una tentativa de separar los componentes químicamente incompatibles de la combinación propuesta, los componentes poco interactuantes se convierten en gránulos o pellets mediante el uso de procedimientos farmacéuticos de acuerdo con métodos de la técnica anterior. Los gránulos o pellets preparados (fase interior) se mezclan seguidamente con la fase exterior que comprende los ingredientes activos restantes y el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. De esta manera, la mezcla que comprende la fase interior y la fase exterior se comprime en forma de tableta o se moldea de manera de obtener una tableta. Los gránulos o pellets pueden liberarse de manera controlada, y se los puede recubrir adecuadamente mediante el uso de un polímero entérico en un sistema acuoso o no acuoso, mediante el uso de métodos y materiales que son conocidos en la técnica.

Las combinaciones terapéuticas descritas en la presente pueden formularse como dosis unitarias que comprenden un agente tampón adecuado. Se mezclan todos los ingredientes pulverulentos de dicha combinación, y se añade una cantidad adecuada de uno o más agentes tampón a la mezcla, a efectos de minimizar las posibles interacciones.

Los agentes descritos en la presente, solos o en combinación, pueden combinarse con cualquier vehículo o medio farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, se los puede combinar con materiales que no producen una reacción adversa, alérgica o de alguna otra manera no deseada, cuando se administran a un paciente. Los vehículos o portadores utilizados pueden incluir solventes, dispersantes, recubrimientos, agentes promotores de la absorción, agentes de liberación prolongada, y uno o más excipientes inertes (que incluyen almidones, polioles, agentes de granulación, celulosa microcristalina, diluyentes, lubricantes, ligantes, agentes de desintegración, y similares), etc. Si se desea, las tabletas de dosis de las composiciones reveladas pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Los agentes pueden ser un ácido o base libre, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los sólidos pueden disolverse o dispersarse inmediatamente antes de la administración, o anteriormente. En algunas circunstancias las preparaciones incluyen un agente de conservación para prevenir el desarrollo de microorganismos. Las formas farmacéuticas para inyecciones pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas u orgánicas, estériles, que incluyen, por ejemplo, agua, un alcohol, un solvente orgánico, un aceite u otro solvente o dispersante (por ejemplo, glicerol,

propilenglicol, polietilenglicol, y los aceites vegetales). Las formulaciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes de espesamiento, estabilizantes, y agentes de conservación. Es posible esterilizar los agentes farmacéuticos mediante la esterilización por filtro o mediante otros medios adecuados.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la invención por lo general incluyen una cantidad del (de los) compuesto(s) activo(s) con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, como una solución acuosa estéril, de manera de obtener un intervalo de concentraciones finales, en función del uso previsto. Las técnicas para la preparación son por lo general conocidas en la técnica, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, 1995.

Formulación

Los agentes en su forma libre o en forma de una sal pueden combinarse con un polímero tal como ácido poliláctico - glicólico (PLGA), ácido poli-(I)-láctico - glicólico tartárico (P(I)LGT) (WO 01/12233), ácido poliglicólico (documento U. S. 3,773,919), ácido poliláctico (documento U. S. 4,767,628), poli(M-caprolactona) y poli(óxido de alquileno) (U. S. 20030068384) a efectos de crear una formulación de liberación prolongada. Tales formulaciones pueden utilizarse para implantes que liberan un compuesto u otro agente a lo largo de un período de unos pocos días, unas pocas semanas o varios meses, en función del polímero, el tamaño de las partículas del polímero, y el tamaño del

implante (ver, por ejemplo, el documento U. S. 6.620.422). Otras formulaciones de liberación prolongada se describen en los documentos EP 0 467 389 A2, WO 93/241150, U. S. 5.612.052, WO 97/40085, WO 03/075887, WO 01/01964A2, U. S. 5.922.356, WO 94/155587, WO 02/074247A2, WO 98/25642, U. S. 5.968.895, U. S. 6,180,608, U. S. 20030171296, U. S. 20020176841, U. S. 5.672.659, U. S. 5.893.985, U. S. 5.134.122, U. S. 5.192.741, U. S. 5.192.741, U. S. 4.668.506, U. S. 4.713.244, U. S. 5.445.832 U. S. 4.931.279, U. S. 5.980.945, WO 02/058672, WO 9726015, WO 97/04744, y US20020019446. En dichas formulaciones de liberación prolongada, las micropartículas de la suspensión se combinan con las micropartículas de polímero. Los documentos U. S. 6.011.011 y WO 94/06452 describen una formulación de liberación prolongada que provee sea polietilenglicoles (en donde PEG 300 y PEG 400 son los más preferidos), o triacetina. En el documento WO 03/053401 se describe una formulación que puede tanto reforzar la biodisponibilidad como proveer una liberación prolongada del agente dentro del tracto GI. Se describen formulaciones de liberación controlada adicionales en los documentos WO 02/38129, EP 326 151, U. S. 5.236.704, WO 02/30398, WO 98/13029; U. S. 20030064105, U. S. 20030138488A1, U. S. 20030216307A1, U. S. 6,667,060, WO 01/49249, WO 01/49311, WO 01/49249, WO 01/49311 y U. S. 5.877.224.

Formulaciones de liberación controlada

En general, se puede proveer la liberación controlada de los agentes descritos en la presente a través del uso de una gran variedad de portadores poliméricos y sistemas de liberación controlada que incluyen matrices erosionables y no erosionables, dispositivos de control osmótico, varios

dispositivos reservorios, revestimientos entéricos y dispositivos de control de multipartículas.

El dispositivo de matriz es un dispositivo común para controlar la liberación de varios agentes. En dichos dispositivos, los agentes descritos en la presente están presentes, por lo general, como una dispersión en la matriz de polímero, y se forman, típicamente, por la compresión de una mezcla de polímero/droga o por disolución o fusión. Las propiedades de liberación de dosis de estos dispositivos pueden depender de la solubilidad del agente en la matriz de polímero o, en el caso de matrices porosas, la solubilidad en la solución de inmersión dentro de la estructura del poro, y la tortuosidad de la estructura. En un caso, cuando se utiliza una matriz polimérica erosionable, la matriz embebe agua y forma un gel hinchado acuoso que atrapa el agente. La matriz luego se erosiona en forma gradual, se desintegra o disuelve en el tracto GI, controlando de esta manera la liberación de uno o más de los agentes descritos en la presente. En dispositivos no erosionables, el agente es liberado por difusión a través de la matriz inerte.

Los agentes descritos en la presente se pueden incorporar en un dispositivo de liberación controlada de matriz polimérica erosionable o no erosionable. Por matriz erosionable se intenta significar acuoso-erosionable o hinchable en agua o acuoso-soluble en el sentido de ser ya sea erosionable o hinchable o disolvible en agua pura o que requiere la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica lo suficiente para causar erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con el ambiente acuoso de uso, la matriz polimérica erosionable embebe agua y forma una matriz o gel hinchado acuoso que atrapa el agente

descrito en la presente. La matriz hinchada acuosa se erosiona, hincha, desintegra o disuelve en forma gradual en el ambiente de uso, controlando de esta manera la liberación de un compuesto en la presente al ambiente de uso.

La matriz polimérica erosionable en la cual un agente descrito en la presente se puede incorporar puede por lo general ser descrita como un conjunto de excipientes que son mezclados con el agente después de su formación que, cuando entra en contacto con el ambiente de uso acuoso, embebe agua y forma una matriz o gel hinchado en agua que atrapa de la forma de droga. La liberación de la droga puede ocurrir a través una variedad de mecanismos, por ejemplo, la matriz se puede desintegrar o disolver a partir de partículas o gránulos del agente, o el agente puede disolverse en la solución acuosa embebida y difundirse a partir de la tableta, perlas o gránulos del dispositivo. Un ingrediente de esta matriz hinchada en agua es el polímero hinchable en agua, erosionable, o soluble, que por lo general puede ser descrito como osmopolímero, hidrogel o polímero hinchable en agua. Dichos polímeros pueden ser lineales, ramificado o intracruzados. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros. En ciertas formas de realización, pueden ser polímeros sintéticos derivados de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y monómeros de óxidos. En otras realizaciones, pueden ser derivados de polímeros de ocurrencia natural tales como polisacáridos (por ejemplo, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábiga, goma karaya, goma garrofín, goma tragacanto, carragenanos, goma gatti, goma guar, goma xantano y escleroglucano), almidones (por ejemplo, dextrina y maltodextrina), coloides hidrofílicos (por ejemplo, pectina), fosfátidos (por ejemplo, lecitina), alginatos (por ejemplo,

alginato de amonio, alginato de sodio, potasio o calcio, alginato de propilenglicol), gelatina, colágeno, y celulósicos. Los celulósicos son polímero de celulosa que ha sido modificado por reacción de al menos una parte de los grupos hidroxilo en las unidades de repetición de sacáridos con un compuesto para formar un sustituyente enlazado a éster o enlazado a éter. Por ejemplo, la etilcelulosa celulósica tiene un sustituyente de etilo enlazado a éter unido a la unidad de repetición de sacárido, mientras que el acetato de celulosa celulósico tiene un sustituyente de acetato enlazado a éster. En ciertas formas de realización, el celulósico para la matriz erosionable comprende celulósicos solubles acuosos y erosionables acuosos que incluyen, por ejemplo, etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimetilato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). En ciertas formas de realización, los celulósicos comprenden varios grados de baja viscosidad (MW inferior o igual a 50.000 daltons, por ejemplo, la serie Dow Methocel™ E5, E15LV, E50LV y K100LY) y alta viscosidad (MW mayor a 50.000 daltons, por ejemplo, E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M y la serie Methocel™ K) de HPMC. Otros tipos comercialmente disponibles de HPMC incluyen la serie de Shin Etsu Metolose 90SH.

La elección del material de matriz puede tener un gran efecto en la concentración de droga máxima alcanzada por el dispositivo así como también el mantenimiento de una alta concentración de droga. El material de matriz puede ser un

polímero reforzador de concentración, por ejemplo, como se describe en WO05/011634.

Otros materiales útiles como material de matriz erosionable incluyen, mas no se limitan a pululano, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, ésteres de ácido graso de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros de ácido etacrílico de ácido metacrílico (EUDRAGITO, Rohm America, Inc., Piscataway, New Jersey) y otros derivados de ácido acrílico tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

La matriz de polímero erosionable puede contener una amplia variedad de los mismos tipos de aditivos y excipientes conocidos en las artes farmacéuticas, que incluyen osmopolímeros, osmágenos, agentes que retrasan la solubilidad o agentes que refuerzan la solubilidad y excipientes que promueven la estabilidad o procesamiento del dispositivo.

En forma alternativa, los agentes de la presente invención pueden ser administrados por o incorporados en un dispositivo de matriz no erosionable. En dichos dispositivos, un agente descrito en la presente es distribuido en una matriz inerte. El agente es liberado por difusión a través de la matriz inerte. Los ejemplos de los materiales adecuados para la matriz inerte incluyen plásticos insolubles (por ejemplo, copolímeros de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno), polímeros hidrofílicos (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona intracruzada (conocida también como

crospovidona)), y compuestos grasos (por ejemplo, cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos). Dichos dispositivos se describen adicionalmente en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición (2000).

Los dispositivos de matriz de liberación controlada se pueden preparar mezclando el agente descrito en la presente y otros excipientes de manera conjunta, y luego formando la mezcla en una tableta, comprimido, píldora, u otro dispositivo formado mediante fuerzas compresivas. Dichos dispositivos comprimidos se pueden formar usando cualquiera de una gran variedad de prensas usadas en la fabricación de dispositivos farmacéuticos. Los ejemplos incluyen prensas monopunzón, tableteadoras rotativas y tableteadoras rotativas de capas múltiples, todas conocidas en el arte. Ver, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición, 2000. El dispositivo comprimido puede ser de cualquier forma, incluyendo redonda, ovalada, oblonga, cilíndrica o triangular. Las superficies superiores e inferiores del dispositivo comprimido pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas.

En ciertas formas de realización, cuando se forma por compresión, el dispositivo tiene una fuerza de al menos 5 kilopondios (Kp)/cm^2 (por ejemplo, al menos 7 Kp/cm^2). La fuerza es la fuerza de fractura, también conocida como dureza de la tableta requerida para fracturar una tableta formada a partir de los materiales, dividida por el área máxima de sección cruzada de la tableta normal a esa fuerza. La fuerza de fractura se puede medir usando un evaluador de dureza de tableta Schleuniger, Modelo 6D. La fuerza de compresión requerida para alcanzar esta fuerza depende del tamaño de la tableta, pero en general es superior a aproximadamente 5

kP/cm^2. La friabilidad es una medida conocida de una resistencia del dispositivo a la abrasión de la superficie que mide la pérdida de peso en porcentaje después de someter el dispositivo a procedimiento de agitación estandarizado. Los valores de friabilidad de 0,8 a 1,0% son considerados constitutivos del límite superior de aceptabilidad. Los dispositivos que tienen una fuerza superior a 5 kP/cm^2 por lo general son muy resistentes, y tienen una friabilidad de menos del 0,5%. Otros métodos para formar los dispositivos de matriz de liberación controlada son conocidos en las artes farmacéuticas. Ver, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición, 2000.

Como se estableció con antelación, los agentes descritos en la presente también se pueden incorporar en un dispositivo de control osmótico. Dichos dispositivos por lo general incluyen un núcleo que contiene uno o más agentes como se describen en la presente y un revestimiento permeable al agua, que no se disuelve y no se erosiona, que rodea el núcleo que controla el flujo de agua en el núcleo a partir de un ambiente de uso acuoso a fin de provocar la liberación de la droga por extrusión de parte o todo el núcleo al ambiente de uso. En ciertas formas de realización, el revestimiento es polimérico, permeable a agua, y tiene al menos un puerto de suministro. El núcleo del dispositivo osmótico incluye en forma opcional, un agente osmótico que actúa para embeber agua del ambiente circundante mediante dicha membrana semipermeable. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrofílico hinchable acuoso o puede ser un osmógeno, también conocido como un osmógeno. La presión es generada en el dispositivo que fuerza el(los) agente(s) fuera del dispositivo por medio de un orificio (de un tamaño diseñado para minimizar la difusión

del soluto mientras que evita la conformación de un cabezal de presión hidrostática). Los ejemplos no limitativos de dispositivo de control osmótico se revelan en la solicitud de patente estadounidense N.° 09/495.061.

Los agentes osmóticos crean una fuerza de dirección del transporte de agua desde el ambiente de uso al núcleo del dispositivo. Los agentes osmóticos incluyen, mas no se limitan a polímeros hidrofílicos hinchables en agua, y osmógenos (u osmágenos). Por ende, el núcleo puede incluir polímeros hidrofílicos hinchables en agua, tanto iónicos como no iónicos, a menudo referidos como osmopolímeros e hidrogeles. La cantidad de polímeros hidrofílicos hinchables en agua presentes en el núcleo pueden oscilar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 80% en peso (incluyendo por ejemplo, 10 a 50% en peso). Los ejemplos no limitativos de los materiales de núcleo incluyen polímeros hidrofílicos de vinilo y acrílico, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP intracruzada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo, y similares, poliuretanos hidrofílicos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma xantano, y glicolato de almidón de sodio. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden intrapenetrar las estructuras de los que se pueden formar

mediante adición o mediante polimerización por condensación, cuyos componentes pueden comprender monómeros hidrofílicos e hidrofóbicos tales como los mencionados con antelación. Los polímeros hidrofílicos hinchables en agua incluyen, mas no se limitan a, PEO, PEG, PVP, croscarmelosa de sodio, HPMC, glicolato de almidón de sodio, ácido poliacrílico y versiones intracruzadas o mezclas de ellos.

El núcleo también puede incluir un osmógeno (u osmógeno). La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede oscilar entre aproximadamente 2 y aproximadamente 70 % en peso (incluyendo, por ejemplo, de 10 a 50 % en peso). Las clases típicas de osmógenos adecuados son los azúcares, sales y ácidos orgánicos solubles en agua, que son capaces de embeber agua para efectuar de esta manera un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen, mas no se limitan a sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sucrosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, y mezclas de ellos. En ciertas formas de realización, el osmógeno es glucosa, lactosa, sucrosa, manitol, xilitol, cloruro de sodio, con inclusión de las combinaciones de los mismos.

El núcleo puede incluir una gran variedad de aditivos y excipientes que refuerzan el funcionamiento de la forma de dosificación o que promueven la estabilidad, conformación de tabletas o procesamiento. Dichos aditivos y excipientes incluyen auxiliares para conformación de tabletas, agentes

tensioactivos, polímeros solubles en agua, modificadores de pH, agentes de relleno, agentes aglutinantes, pigmentos, agentes de desintegración, antioxidantes, lubricante y saborizantes. Los ejemplos no limitativos de aditivos y excipientes incluyen mas no se limitan a los descritos en la presente así como también a celulosa microcristalina, sales metálicas de ácidos (por ejemplo, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, estearato de zinc), agentes de control de pH (por ejemplo, tampones, ácidos orgánicos, sales de ácido orgánico, bases orgánicas e inorgánicas), ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos (por ejemplo, ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol), ésteres de ácido graso (por ejemplo, gliceril (mono-y di-) estearatos, triglicéridos, éster de gliceril (palmítico esteárico), ésteres de sorbitano (por ejemplo, monoestearato de sorbitano, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, estearil fumarato de sodio), ésteres de polioxietilensorbitano), agentes tensioactivos (por ejemplo, alquil sulfatos (por ejemplo, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio), polímeros (por ejemplo, polietilenglicoles, polioxietilenglicoles, polioxietileno, éteres de polioxipropileno, incluyendo copolímeros de los mismos), politetrafluoroetileno), y materiales inorgánicos (por ejemplo, talco, fosfato de calcio), ciclodextrinas, azúcares (por ejemplo, lactosa, xilitol), almidón glicolato de sodio). Los ejemplos no limitativos de agentes de desintegración son almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Explotab™ CLV, (celulosa microcristalina (e. g., Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, ProSolv™), croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™). Cuando el agente descrito en la presente es una dispersión amorfa sólida formada por un proceso de solvente, dichos

aditivos se pueden agregar directamente a la solución de secado por aspersión cuando se forma un agente descrito en la presente/dispersión de polímero que refuerza de concentración de manera tal que el aditivo se disuelve o suspende en la solución como una pasta, en forma alternativa, dichos aditivos se pueden agregar después del proceso de secado por aspersión para ayudar a formar el dispositivo final de liberación controlada.

Un ejemplo no limitativo de un dispositivo osmótico consiste de una o más capas de droga que contienen un agente descrito en la presente, tal como dispersión sólida amorfa de droga/polímero y una capa de hinchamiento que comprende el polímero hinchable en agua, con un revestimiento que rodea la capa de droga y la capa de hinchamiento. Cada capa puede contener otros excipientes tales como auxiliares para conformación de tabletas, osmógenos, agentes tensioactivos, polímeros solubles en agua y polímeros hinchables en agua.

Dichos dispositivos de suministro osmótico pueden ser fabricados en varias formas geométricas que incluyen bicapa (en donde el núcleo comprende una capa de droga y una capa de hinchamiento adyacente una con otra), tricapa (en donde el núcleo comprende una capa de hinchamiento interpuesta entre las dos capas de droga) y concéntrica (en donde el núcleo comprende un agente de hinchamiento central rodeado por la capa de droga). El revestimiento de dicha tableta comprende una membrana permeable a agua pero sustancialmente impermeable a la droga y los excipientes contenidos en la misma. El revestimiento contiene uno o más pasajes o puertos de salida en comunicación con la(s) capa(s) que contienen droga para suministrar el agente de droga. La(s) capa(s) que contienen droga del núcleo contiene(n) el agente de droga

(incluyendo osmógenos y polímeros hidrofílicos solubles en agua opcionales), mientras que la capa de hinchamiento consiste de un hidrogel expansible, con o sin agentes osmóticos adicionales.

Cuando se ubica en un medio acuoso, la tableta embebe agua a través de la membrana, haciendo que el agente forme un agente acuoso dispensable, y que la capa de hidrogel se expanda y se presione contra agente que contiene droga, forzando el agente fuera del pasaje de salida. El agente se puede hinchar, ayudando a forzar la droga fuera del pasaje. La droga puede ser suministrada desde este tipo de sistema de suministro ya sea en forma disuelta o dispersada en el agente que se expele desde el pasaje de salida.

La velocidad del suministro de droga está controlada por factores tales como la permeabilidad y el grosor del revestimiento, la presión osmótica de la capa que contiene droga, el grado de hidrofilicidad de la capa de hidrogel, y el área de superficie del dispositivo. Las personas versadas en el arte entenderán que incrementar el grosor del revestimiento reducirá la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes incrementará la velocidad de liberación: incrementar la permeabilidad del revestimiento; incrementar la hidrofilicidad de capa la de hidrogel; incrementar la presión osmótica de la capa que contiene droga; o incrementar el área de superficie del dispositivo.

Otros materiales útiles para formar el agente que contiene droga, además del agente descrito en la presente en sí mismo, incluyen HPMC, PEO y PVP y otros portadores farmacéuticamente aceptables. Asimismo, se pueden agregar osmógenos tales como azúcares o sales, que incluyen mas no se

limitan a sucrosa, lactosa, xilitol, manitol, o cloruro de sodio. Los materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel incluyen CMC de sodio, PEO (por ejemplo, polímeros que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 7.500.000 daltons), poli (ácido acrílico), sodio (poliacrilato), croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, PVP, PVP intracruzada, y otros materiales hidrofílicos de alto peso molecular.

En el caso de una geometría bicapa, el(los) puerto(s) de suministro o pasaje(s) de salida se puede(n) ubicar en el lado de la tableta que contiene el agente de droga o puede(n) estar a ambos lados de la tableta o incluso en el borde de la tableta a fin de conectar tanto la capa de droga y la capa de hinchamiento con el exterior del dispositivo. El(los) pasaje(s) de salida puede(n) producirse por medios mecánicos o por perforación láser, o creando una región difícil de revestir en la tableta mediante uso de herramientas especiales durante la compresión de la tableta o por cualquier otro medio.

El dispositivo osmótico también se puede realizar con un núcleo homogéneo rodeado por un revestimiento de membrana semipermeable, como en US3845770. El agente descrito en la presente se puede incorporar en un núcleo de tableta y un revestimiento de membrana semipermeable se puede aplicar mediante técnicas convencionales de revestimiento de tabletas como por ejemplo revestidoras de bandeja. Un pasaje de suministro de droga se puede formar luego en este revestimiento perforando un orificio en el revestimiento, ya sea mediante el uso de un láser o por medios mecánicos. En forma alternativa, el pasaje se puede formar quebrando una parte del revestimiento o creando una región en la tableta

que es difícil de revestir, como se describe con antelación. En una realización, el dispositivo osmótico comprende: (a) un núcleo comprimido de capa individual que comprende: (i) un agente descrito en la presente, (ii) una hidroxietilcelulosa, y (iii) un osmógeno, en donde la hidroxietilcelulosa está presente en el núcleo de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 35% en peso, y el osmógeno está presente de aproximadamente 15% a aproximadamente 70% en peso; (b) una capa permeable en agua que rodea el núcleo; y (c) al menos un pasaje en la capa permeable en agua (b) para suministrar la droga a un ambiente fluido que rodea la tableta. En ciertas formas de realización, el dispositivo se forma de manera tal que el área de superficie con respecto a la proporción de volumen (de una tableta hinchada en agua) sea mayor a 0,6 mm^{-1} (incluyendo, por ejemplo, mayor a 1,0 mm^{-1}). El pasaje que conecta el núcleo con el ambiente fluido se puede situar a lo largo del área de banda de la tableta. En ciertas formas de realización, la forma es una forma oblonga donde la proporción de los ejes que forman la tableta, es decir, los ejes mayores y menores que definen la forma de la tableta, se encuentran entre 1,3 y 3 (incluyendo, por ejemplo, entre 1,5 y 2,5). En una realización, la combinación del agente descrito en la presente y el osmógeno tienen una ductilidad promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 Mpa, una fuerza de tensión promedio de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,0 Mpa, y un índice de fractura frágil promedio inferior a aproximadamente 0,2. El núcleo de capa individual puede incluir en forma opcional un agente de desintegración, un aditivo reforzador de biodisponibilidad, y/o un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas formas de realización, es deseable el arrastre de las partículas de los agentes descritos en la presente en el fluido de extrusión durante la operación de dicho dispositivo osmótico. Para que las partículas sean bien arrastradas, la forma de droga del agente se dispersa en el fluido antes de que las partículas tengan oportunidad de reposar en el núcleo de la tableta. Un medio para alcanzar esto es agregar un agente de desintegración que sirve para separar el núcleo comprimido en sus componentes particulados. Los ejemplos no limitativos de agentes de desintegración estándares incluyen materiales tales como almidón glicolato de sodio (por ejemplo, CLV Explotab™), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, ProSoIv™) y croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™), y otros agentes de desintegración conocidos para la persona versada en el arte. Dependiendo de la formulación particular, algunos agentes de desintegración funcionan mejor que otros. Varios agentes de desintegración tienden a formar geles a medida que se hinchan con agua, y de esta manera dificultan el suministro desde el dispositivo. Los agentes de desintegración que no se hinchan ni forman geles brindan una dispersión más rápida de las partículas de la droga en el núcleo a medida que el agua entra en el núcleo. En ciertas formas de realización, los agentes de desintegración que no se hinchan y no forma geles son resinas, por ejemplo, resinas de intercambio iónico. En una realización, la resina es Amberlite™ IRP 88 (disponible de Rohm y Haas, Philadelphia, PA). Cuando se usa, el agente de desintegración está presente en cantidades que oscilan entre aproximadamente 1-25% del agente del núcleo.

Los polímeros solubles en agua se agregan para mantener partículas del agente suspendidas dentro del dispositivo antes de suministrarse a través del(os) pasaje(s) (por ejemplo, un orificio). Dichos polímeros de viscosidad son útiles para prevenir el asentamiento. No obstante, el polímero en combinación con el agente es extrudido a través del(s) pasajes bajo presiones relativamente bajas. A una determinada presión de extrusión, la velocidad de extrusión se aminora típicamente con la viscosidad incrementada. Ciertos polímeros en combinación con las partículas del agente descrito en la presente forman soluciones de alta viscosidad con agua, pero todavía son capaces de ser extrudidos desde las tabletas con una fuerza relativamente baja. Por el contrario, los polímeros que tienen un promedio de peso molecular bajo (< aproximadamente 300.000) no forman soluciones suficientemente viscosas dentro del núcleo de la tableta para posibilitar el suministro completo debido al asentamiento de las partículas. El asentamiento de las partículas es un problema cuando dichos dispositivos no se preparan con adición de polímero, lo que genera un suministro pobre de droga a menos que la tableta sea agitada en forma constante para evitar que las partículas reposen dentro del núcleo. El asentamiento también es problemático cuando las partículas son grandes y/o de alta densidad de manera tal que la velocidad del asentamiento se incrementa.

En ciertas formas de realización, los polímeros solubles en agua para dichos dispositivos osmóticos no interactúan con la droga. En ciertas formas de realización, el polímero soluble en agua es un polímero no iónico. Un ejemplo no limitativo de un polímero no iónico que forma soluciones que tiene una alta viscosidad pero que todavía es extruible a presiones bajas es Natrosol™ 250H (hidroxietilcelulosa de

alto peso molecular, disponible de Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; de peso molecular igual a aproximadamente 1 millón de daltons y un grado de polimerización igual a aproximadamente 3.700). Natrosol 250H™ brinda suministro efectivo de droga en concentraciones tan bajas como aproximadamente 3% en peso del núcleo cuando se combina con un osmógeno. Natrosol 250H™ NF es un éter de celulosa no iónico de grado de alta viscosidad que es soluble agua fría o caliente. La viscosidad de un 1% de solución de Natrosol 250H que usa un LVT Brookfield (30 rpm) a 25 °C se encuentra entre aproximadamente 1, 500 y aproximadamente 2.500 cps.

En ciertas formas de realización, los polímeros de hidroxietilcelulosa para uso en estas tabletas osmóticas de capa individual tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 1.5 millones. El polímero de hidroxietilcelulosa está presente típicamente en el núcleo en una cantidad de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 35% en peso.

Otro ejemplo de un dispositivo osmótico es una cápsula osmótica. La carcasa de la cápsula o parte de la carcasa de la cápsula puede ser semipermeable. La cápsula puede llenarse ya sea mediante un polvo o líquido que consiste de un agente descrito en la presente, excipientes que embeben agua para brindar potencial osmótico y/o un polímero hinchable en agua, u opcionalmente excipientes de solubilización. El núcleo de la cápsula también se puede hacer en forma tal que tenga un agente bicapa o multicapa análogo a las geometrías bicapa, tricapa o concéntricas descritas con anterioridad.

Otra clase de dispositivo osmótico útil en esta invención comprende tabletas hinchables revestidas, por ejemplo, como se describe en la EP378404. Las tabletas hinchables revestidas comprenden un núcleo de tableta que comprende un agente descrito en la presente y un material de hinchamiento, preferentemente un polímero hidrofílico, revestido con una membrana, que contiene agujeros, o poros a través de los cuales, en el ambiente de uso acuoso, el polímero hidrofílico puede extrudir y formar el agente. En forma alternativa, la membrana puede contener porosígenos poliméricos o solubles en agua de bajo peso molecular. Los porosígenos se disuelven en el ambiente de uso acuoso, brindando poros a través de los cuales el polímero hidrofílico y el agente se pueden extrudir. Los ejemplos de los porosígenos son polímeros solubles en agua tales como HPMC, PEG, y compuestos de bajo peso molecular tales como glicerol, sucrosa, glucosa y cloruro de sodio. Asimismo, los poros pueden ser formados en el revestimiento mediante orificios de perforación en el revestimiento usando un láser u otros medios mecánicos. En esta clase de dispositivos osmóticos, el material de membrana puede comprender cualquier polímero formador de película, que incluye polímeros que son permeables o impermeables a agua, siempre que la membrana depositada sobre el núcleo de la tableta sea porosa y contenga porosígenos solubles en agua o posea un orificio macroscópico para ingreso de agua y liberación de droga. Las realizaciones de esta clase de dispositivos de liberación sostenida también pueden ser de multicapa, como se describe, por ejemplo, en el documento EP378404.

Cuando un agente descrito en la presente es un líquido o un aceite, tal como una formulación de vehículo lípido, por ejemplo, como se describe en el documento WO05/011634, el

dispositivo de liberación controlada osmótico puede comprender una cápsula de gelatina a gel blando formada por una pared compuesto y que comprende la formulación líquida donde la pared comprende una capa barrera formada por sobre la superficie externa de la cápsula, una capa expansible formada por sobre la capa barrera, y una capa semipermeable formada por sobre la capa expansible. Un puerto de suministro conecta la formulación líquida con el ambiente de uso acuoso. Dichos dispositivos se describen, por ejemplo, en los documentos US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 y US3995631.

Los dispositivos osmóticos de liberación controlada de la presente invención también pueden comprender un revestimiento. En ciertas formas de realización, el revestimiento del dispositivo osmótico de liberación controlada exhibe una o más de las siguientes características: es permeable al agua, tiene al menos un puerto para el suministro de droga, y no se disuelve ni se erosiona durante la liberación de la formulación de droga, de manera tal que la droga es enteramente suministrada en forma sustancial a través del(s) puerto(s) de suministro o poros en contraposición con el suministro principalmente vía permeación a través del material de revestimiento en sí mismo. Los puertos de suministro incluyen cualquier pasaje, abertura o poro ya sea hecho de manera mecánica, por perforación láser, por formación de poro durante el proceso de revestimiento o *in situ* durante el uso o por ruptura durante el uso. En ciertas formas de realización, el revestimiento está presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 5 y 30 % en peso (incluyendo, por ejemplo, 10 a 20 % en peso) con relación al peso del núcleo.

Una forma de revestimiento es una membrana polimérica semipermeable que tiene un puerto(s) formado(s) en la misma ya sea antes o durante el uso. El grosor de dicha membrana polimérica puede variar entre aproximadamente 20 y 800 μm (incluyendo, por ejemplo, entre aproximadamente 100 y 500 μm). El diámetro del(os) puerto(s) de suministro por lo general puede(n) variar en tamaño de 0,1 a 3000 μm o más (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 3000 μm de diámetro). Dicho(s) puerto(s) se puede(n) formar post-revestimiento por perforación láser o mecánica o se puede(n) formar *in situ* por ruptura de los revestimientos; dicha ruptura se puede controlar incorporando en forma intencional una porción débil relativamente pequeña en el revestimiento. Los puertos de suministro también se pueden formar *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una parte del revestimiento por sobre una hendidura en el núcleo. Asimismo, se pueden formar puertos de suministro durante el revestimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétricos del tipo divulgado en los documentos US5612059 y US5698220. El puerto de suministro se puede formar *in situ* por ruptura del revestimiento, por ejemplo, cuando se usa una recolección de perlas que pueden ser esencialmente idénticas o un agente variable. La droga es principalmente liberada de dichas perlas después de la ruptura del revestimiento y, después de la ruptura, dicha liberación puede ser gradual o relativamente repentina. Cuando la recolección de perlas tiene un agente variable, el agente puede ser elegido de manera tal que las perlas se rompen en varios tiempos después de la administración, generando una liberación total de la droga que está siendo sostenida por una duración deseada.

Los revestimientos pueden ser densos, microporosos o asimétricos, con una región densa sostenida por una región porosa como las reveladas en los documentos US5612059 y US5698220. Cuando el revestimiento es denso, el revestimiento puede estar compuesto de material permeable a agua. Cuando el revestimiento es poroso, puede estar comprendido ya sea por un material permeable a agua o bien por uno impermeable a agua. Cuando el revestimiento está compuesto de material poroso impermeable a agua, el agua permea a través de los poros del revestimiento ya sea como líquido o como vapor. Los ejemplos no limitativos de dispositivos osmóticos que usan revestimientos densos incluyen los documentos US3995631 y US3845770. Dichos revestimientos densos son permeables al fluido externo tal como agua y pueden estar compuestos de cualquiera de los materiales mencionados en esas patentes así como también otros polímeros permeables en agua conocidos en el arte.

Las membranas también pueden ser porosas como se revela, por ejemplo, en los documentos US5654005 y US5458887 o incluso se pueden formar a partir de polímeros resistentes a agua. El documento US5120548 describe otro proceso adecuado para formar revestimientos a partir de una mezcla de polímero insoluble en agua y un aditivo soluble en agua filtrable. Las membranas porosas pueden también formarse por adición de los formados de poros, como se revela en el documento US4612008. Asimismo, los revestimientos permeables por vapor se pueden formar incluso a partir de materiales extremadamente hidrofóbicos tales como difluoruro de polivinilideno o polietileno que, cuando son densos, son esencialmente impermeables a agua, siempre que dichos revestimientos son porosos. Los materiales útiles para formar el revestimiento incluyen mas no se limitan a varios grados de acrílico,

vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables a agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o son susceptibles a tornarse insolubles en agua por alteración mecánica tal como por intracruzamiento. Los ejemplos no limitativos de los polímeros adecuados (o versiones intracruzadas) útiles para formar el revestimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato-butirato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de CA, acetato-trimetilato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluensulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetaldehído dimetil acetato, triacetato de goma garrofín, etilen-vinilacetato hidroxidado, EC, PEG, PPG, copolímeros PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli (acrílico) y ésteres y ácidos poli-(metacrílico) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, éteres y ésteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas. En varias realizaciones, el agente de revestimiento comprende un polímero celulósico, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éster-éteres de celulosa, es decir, derivados celulósicos que tienen una mezcla de sustituyentes éster y éter, los materiales de revestimiento están hechos de o derivan de ésteres y ácidos poli (acrílico), ésteres y ácidos poli (metacrílico), y copolímeros de los mismos, el agente de revestimiento comprende acetato de celulosa, el

revestimiento comprende un polímero celulósico y PEG, el revestimiento comprende acetato de celulosa y PEG.

El revestimiento se realiza en forma convencional, típicamente disolviendo o suspendiendo el material de revestimiento en un solvente y luego revestimiento por sumergimiento, revestimiento por aspersión o revestimiento en bandeja. En ciertas formas de realización, la solución de revestimiento contiene 5 a 15% en peso del polímero. Los solventes típicos útiles con los polímeros celulósicos mencionados con anterioridad incluyen mas no se limitan a acetona, metil acetato, etil acetato, isopropil acetato, n-butil acetato, metil isobutil cetona, metil propil cetona, etilen glicol monoetil éter, acetato de etilenglicol monoetilo, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglime, agua, y mezclas de ellos. Los formadores de poros y los no solventes (tales como agua, glicerol y etanol) o plastificantes (tales como dietilftalato) también se pueden agregar en una cantidad siempre que el polímero permanezca soluble en la temperatura de aspersión. Los formadores de poro y su uso para fabricar revestimientos se describen, por ejemplo, en el documento US5612059. Los revestimientos también pueden ser capas microporosas hidrofóbicas en donde los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso pero son permeables a vapor de agua, como se revela por ejemplo, en el documento US5798119. Dichos revestimientos hidrofóbicos pero permeables a vapor de agua se componen típicamente de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras

naturales y ceras sintéticas. Los materiales de revestimiento microporosos hidrofóbicos incluyen mas no se limitan a poliestireno, polisulfonas, polietersulfonas, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilideno y politetrafluoroetileno. Dichos revestimientos hidrofóbicos se pueden realizar mediante métodos conocidos de inversión de fase usando cualquier extinción por vapor, extinción por líquido, procesos térmicos, filtrando el material soluble del revestimiento o sinterizando las partículas del revestimiento. En los procesamientos térmicos, una solución de polímero en un solvente latente se lleva a fase de separación líquido-líquido en un paso de enfriamiento. Cuando la evaporación del solvente no es prevenida, la membrana resultante será típicamente porosa. Dichos procesos de revestimiento se pueden realizar mediante los procesos revelados, por ejemplo, en los documentos US4247498, US4490431 y US4744906. Los dispositivos osmóticos de liberación controlada pueden ser preparados usando los procedimientos conocidos en las artes farmacéuticas. Ver, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición, 2000.

Como se discutió con antelación, los agentes descritos en la presente pueden ser provistos en forma de microparticulados, que oscilan generalmente en tamaño de aproximadamente 10μm a aproximadamente 2 mm (incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 100 μm a 1 mm en diámetro). Dichos microparticulados pueden ser envasados, por ejemplo, en una cápsula tal como una cápsula de gelatina o cápsula formada de un polímero soluble acuoso tal como HPMCAS, HPMC o almidón; dosificados como una suspensión o pasta en un líquido; o pueden estar formados en una tableta, comprimido, o píldora por compresión y otros procesos conocidos en el

arte. Dichos multiparticulados pueden estar hechos de cualquier proceso conocido, tal como procesos de granulación húmeda o seca, extrusión/esferonización, compactación por rodillo, congelamiento por fusión, o por revestimiento por aspersión del núcleo con enriquecimiento por zonas. Por ejemplo, en los procesos de granulación húmeda o seca, el agente descrito en la presente y los excipientes opcionales pueden ser granulados para formar multiparticulados del tamaño deseado. Otros excipientes, tales como un aglutinante (por ejemplo, celulosa microcristalina), se pueden mezclar con el agente para ayudar al procesamiento y formación de los multiparticulados. En el caso de la granulación húmeda, un aglutinante tal como celulosa microcristalina puede ser incluido en el fluido de granulación para ayudar a formar un multiparticulado adecuado. Ver, por ejemplo, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ma edición, 2000. En todo caso, las partículas resultantes pueden constituir en sí mismas la composición terapéutica o se pueden revestir por varios materiales de formación de película tales como polímeros entéricos o hinchables en agua o polímeros solubles en agua, o se pueden combinar con otros excipientes o vehículos para ayudar a la dosificación en pacientes.

En ciertas formas de realización, puede ser deseable proveer liberación inmediata de uno o más agentes descritos en la presente, y la liberación controlada de uno o más agentes. Por ejemplo, en una realización, un compuesto descrito en la presente puede ser provisto en una formulación de liberación inmediata junto con un agente de co-terapia descrito en la presente en un formato de liberación controlada. Por ejemplo, en una realización, se puede proveer un compuesto descrito en la presente en un formato de liberación controlada junto con un agente de co-terapia

descrito en la presente en un formato de liberación inmediata.

Los agentes se pueden incorporar en microemulsiones, que por lo general son termodinámicamente estables, dispersiones isotrópicamente claras de dos líquidos inmiscibles, tales como aceite y agua, estabilizadas por una película intrafacial de las moléculas del agente tensioactivo (*Enciclopedia of Pharmaceutical Technology* (New York: Marcel Dekker, 1992), volumen 9). Para la preparación de microemulsiones, se necesita el agente tensioactivo (emulsionante), coagente tensioactivo (coemulsionante), una fase oleosa y una fase acuosa. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen cualquier agente tensioactivo que es útil en la preparación de emulsiones, por ejemplo, emulsionantes que son típicamente usados para la preparación de cremas. El co-agente tensioactivo (o "coemulsionante") es por lo general seleccionado del grupo de derivados de poliglicerol, derivados de glicerol, y alcoholes grasos. Las combinaciones preferentes de emulsionante/coemulsionante son generalmente, mas no necesariamente, seleccionadas del grupo que consiste de: monoestearato de glicerilo y estearato de polioxietileno; palmitoestearato de polietilenglicol y etilenglicol; y triglicéridos caprílicos y cápricos y glicéridos de oleoil macrogol. La fase acuosa incluye no sólo agua sino también, típicamente, tampones, glucosa, propilenglicol, polietilenglicoles, preferentemente polietilenglicoles de peso molecular más bajo (por ejemplo, PEG 300 y PEG 400), y/o glicerol, y similares, mientras que la fase oleosa comprende por lo general, por ejemplo, ésteres de ácido graso, aceites vegetales modificados, aceites de silicona, mezclas de mono- di- y triglicéridos, mono- y di-ésteres de PEG (por ejemplo, glicéridos de oleoilmacrogol), etc.

Los compuestos descritos en la presente se pueden incorporar en formulaciones farmacéuticamente aceptables de nanopartículas, nanoesferas, y nanocápsulas (Delie y Blanco-Prieto 2005 *Molecule* 10:65-80). Las nanocápsulas pueden por lo general atrapar compuestos en forma estable y reproducible (Henry-Michelland y otros, 1987; Quintanar-Guerrero y otros, 1998; Douglas y otros, 1987). Para evitar los efectos colaterales debido a la sobrecarga polimérica intracelular, se pueden diseñar partículas ultrafinas (de tamaño de alrededor de 0,1 μm) usando polímeros capaces de degradarse *in vivo* (por ejemplo, nanopartículas de polialquil-cianoacrilato biodegradables). Dichas partículas se describen en el arte previo (Couvreur y otros, 1980; 1988; zur Muhlen y otros, 1998; Zambaux y otros 1998; Pinto-Alphandry y otros, 1995 y pat. US N.° 5.145.684).

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular con materiales sensibles al pH que pueden incluir los descritos en el documento WO04041195 (incluyendo el revestimiento sellado y entero descrito en los mismos) y revestimientos sensibles al pH que alcanzan suministro en el colon, incluyendo los descritos en los documentos US4910021 y WO9001329. El documento US4910021 describe el uso de un material sensible al pH para revestir una cápsula. El documento WO9001329 describe el uso de revestimientos sensibles al pH en perlas que contienen ácido, en donde el ácido en el núcleo de la perla prolonga la disolución del revestimiento sensible al pH. La patente US N.° 5.175.003 divulga una mezcla de polímero de mecanismo dual compuesta de materiales entéricos sensibles al pH y plastificantes de formación de película capaces de conferir permeabilidad al material entérico, para uso en sistemas de suministro de

droga; una pella de matriz compuesto de polímero de mecanismo dual permeada con una droga y que a veces cubre un núcleo farmacéuticamente neutral; una pella de membrana revestida que comprende una pella de matriz revestida con una cobertura de mezcla de polímero de mecanismo dual de la misma composición, o diferente; y una forma de dosificación farmacéutica que contiene pellas de matriz. La pella de matriz libera drogas solubles en ácido por difusión en pH de ácido por desintegración a niveles de pH de nominalmente alrededor de 5,0 o más. Los compuestos descritos en la presente se pueden formular en los sistemas de control dirigido activado por pH, descritos en el documento WO04052339. Los compuestos descritos en la presente se pueden formular de acuerdo con la metodología descrita en cualquiera de los documentos WO03105812 (polímeros hidratables extrudidos); WO0243767 (translocadores de membrana clivable por enzima); WO03007913 y WO03086297 (sistemas mucoadhesivos); WO02072075 (formulación bicapa laminada que comprende agente de disminución del pH y reforzador de absorción); WO04064769 (péptidos amidados); WO05063157 (suspensión lipídica sólida con propiedades pseudotrópicas y/o tixotrópicas ante la fusión); WO03035029 y WO03035041 (formas de dosificación retentivas gástricas erosionables); US5007790 y US5972389 (formas de dosificación de liberación sostenida); WO04112711 (composiciones orales de liberación extendida); WO05027878, WO02072033 y WO02072034 (composiciones de liberación retardada con goma natural o sintética); WO05030182 (formulaciones de liberación controlada con una velocidad ascendente de liberación); WO05048998 (sistema de microencapsulación); Patente US 5.952.314 (biopolímero); US5108758 (suministro de matriz de amilosa vítrea); US 5840860 (suministro basado en almidón modificado); JP10324642 (sistema de suministro que comprende

quitosano y material resistente gástrico tal como gliadina de trigo o zeína); US5866619 y US6368629 (polímero que contiene sacárido); US 6531152 (describe un sistema de suministro de droga que contiene un núcleo soluble en agua (pectinato de Ca u otros polímeros insolubles en agua) y revestimiento exterior que se quiebra (por ejemplo, polímero hidrofóbico Eudragrit)); US 6234464; US 6403130 (revestimiento con polímero que contiene caseína y pectina de alto metoxi; WO0174175 (producto de reacción Maillard); WO05063206 (formulación que incrementa solubilidad); WO04019872 (proteínas de fusión de transferencia). Los compuestos descritos en la presente se pueden formular usando tecnología de sistema de retención gastrointestinal (GIRES; Merrion Pharmaceuticals). El GIRES comprende una forma de dosificación de liberación controlada dentro de una bolsa inflable, que es ubicada en una cápsula de droga para administración oral. Ante la disolución de la cápsula, un sistema generador de gas infla la bolsa en el estómago donde es retenida durante 16-24 horas, todo el tiempo liberando los compuestos descritos en la presente.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular en un dispositivo osmótico incluyendo los revelados en los documentos US4503030, US5609590 y US5358502. En el documento US4503030, se revela un dispositivo osmótico para dispensar una droga a ciertas regiones de pH del tracto gastrointestinal. Más particularmente, la invención se relaciona con un dispositivo osmótico que comprende una pared formada por una composición sensible al pH semipermeable que rodea un compartimiento que contiene una droga, con un pasaje a través de la pared que conecta el exterior del dispositivo con el compartimiento. El dispositivo suministra la droga a una velocidad controlada en la región del tracto

gastrointestinal que tiene un pH de menos de 3,5, y el dispositivo se auto destruye y libera toda su droga en la región del tracto gastrointestinal que tiene un pH mayor a 3,5, brindando de esta manera una disponibilidad total para la absorción de la droga. Las patentes US Nros. 5.609.590 y 5.358.502 revelan un dispositivo de quiebre osmótico para dispensar un agente beneficioso a un ambiente acuoso. El dispositivo comprende un agente beneficioso y un osmógeno rodeado al menos en parte por una membrana también puede funcionar como el osmógeno. La membrana semipermeable es permeable a agua y sustancialmente impermeable al agente beneficioso y osmógeno. Un medio activador se adhiere a la membrana semipermeable (por ejemplo, une dos mitades de cápsulas). El medio activador se activa por un pH de 3 a 9 y desencadena el eventual, pero repentino, suministro del agente beneficioso. Estos dispositivos permiten la liberación activada por pH del núcleo de agente beneficioso como un bolo por quiebre osmótico.

Los compuestos descritos en la presente pueden estar formulados sobre la base de la invención descrita en la patente US N.° 5.316.774 que revela una composición para la liberación controlada de una sustancia activa que comprende una matriz de partícula polimérica, en donde cada partícula define una estructura de poros internos. La sustancia activa queda atrapada en la estructura de poros junto con un agente de bloqueo que tiene características físicas y químicas seleccionadas para modificar la velocidad de liberación de la sustancia activa de la estructura de poros interna. En una realización, las drogas pueden ser suministradas en forma selectiva a los intestinos usando un material entérico como el agente de bloqueo. El material entérico permanece intacto en el estómago pero se degrada bajo las condiciones del pH de

los intestinos. En otra realización, la formulación de liberación sostenida emplea un agente de bloqueo, que permanece estable bajo las condiciones esperadas del ambiente al cual la sustancia activa va a ser liberada. El uso de los materiales sensibles al pH en forma individual para alcanzar suministro específico de sitio es difícil a causa de las pérdidas del agente beneficioso antes del sitio de liberación o tiempo de suministro deseado y es difícil alcanzar atrasos de tiempo largos antes de la liberación del ingrediente activo después de la exposición a pH alto (a causa de la disolución o degradación rápida de los materiales sensibles al pH).

Los agentes también pueden formularse en un sistema híbrido que combina materiales sensibles al pH y sistemas de suministro osmótico. Estos dispositivos híbridos proveen iniciación retardada de liberación sostenida del agente beneficioso. En un dispositivo, una matriz o revestimiento disuelve dispositivos osmóticos sensibles al pH de liberación que brindan liberación sostenida del agente beneficioso, ver las Patentes US Nros. 4.578.075, 4.681.583 y 4.851.231. Un segundo dispositivo consiste de un revestimiento semipermeable hecho de una mezcla de polímero de un material insoluble y sensible al pH. A medida que se incrementa el pH, se incrementa la permeabilidad del revestimiento, incrementando la velocidad de liberación del agente beneficioso, ver las patentes US Nos. 4.096.238, 4.503.030, 4.522.625 y 4.587.117.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular en terpolímeros de acuerdo con la patente US No. 5.484.610 que revela terpolímeros que son sensibles al pH y la temperatura, que son portadores útiles para conducir

agentes bioactivos a través de los jugos gástricos del estómago en una forma protegida. Los terpolímeros se hinchan a un pH fisiológico más alto del tracto intestinal provocando la liberación de los agentes bioactivos en el intestino. Los terpolímeros son lineales y pueden estar formado de 35 a 99 % en peso de un componente sensible a temperatura, que imparte al terpolímero propiedades de LCST (temperatura de solución crítica inferior) por debajo de las temperaturas corporales, 1 a 30% en peso de un componente sensible al pH que tiene un pKa en el rango de 2 a 8 que funciona a través de la ionización o desionización de grupos de ácido carboxílico para evitar que el agente bioactivo se pierda a pH bajo pero permite la liberación del agente bioactivo a pH fisiológico de aproximadamente 7,4 y un componente hidrofóbico que estabiliza la LCST por debajo de las temperaturas corporales y compensa los efectos del agente bioactivo sobre los terpolímeros. Los terpolímeros proveen carga segura del agente bioactivo, un procedimiento simple para fabricación de forma de dosificación, y el terpolímero funciona como un portador protector en el ambiente ácido del estómago y también protege los agentes bioactivos de las enzimas digestivas hasta que el agente bioactivo es liberado en el tracto intestinal.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular en polímeros sensibles al pH de acuerdo con los descritos en la patente US N.° 6.103.865. La patente US N.° 6.103.865 revela polímeros sensibles al pH que contienen grupos sulfonamida, que se pueden cambiar en propiedades físicas, tales como capacidad de hinchamiento y solubilidad, dependiendo del pH y que se pueden aplicar a un sistema de suministro de droga, biomaterial, sensor, y similares, y un método de preparación a partir de él. Los polímeros sensibles

al pH se preparan por introducción de grupos sulfonamida, varios en pKa, en grupos hidrofílicos de polímeros ya sea mediante acoplamiento con los grupos hidrofílicos de polímeros, tales como acrilamida, N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, N-isopropilacrilamida y similares o copolimerización con otros monómeros polimerizables. Estos polímeros sensibles al pH pueden tener una estructura de polímero lineal, copolímero injertado, hidrogel o polímero de estructura de intrapenetración.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular de acuerdo con la patente US N.° 5.656.292 que revela una composición para liberación dependiente del pH o regulada por el pH de ingredientes activos, especialmente drogas. La composición consiste de una mezcla compactable del ingrediente activo y moléculas de almidón sustituidas con residuos de acetato y dicarboxilato. El ácido dicarboxilato preferente es succinato. El grado promedio de sustitución del residuo de acetato es de al menos 1 y 0,2-1,2 para el residuo de dicarboxilato. Las moléculas de almidón pueden tener los residuos de acetato y dicarboxilato adheridos a la misma estructura de moléculas de almidón o adheridos a las estructuras de moléculas de almidón separadas. La presente invención también revela métodos para preparar dichos acetato dicarboxilatos de almidón por transesterificación o mezcla de acetatos de almidón y dicarboxilatos de almidón, respectivamente.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formular de acuerdo con los métodos descritos en las patentes US Nros. 5.554.147, 5.788.687 y 6.306.422, que revelan un método de liberación controlada de un agente biológicamente activo en donde el agente es liberado de una matriz de

polímero hidrofóbica, sensible al pH. La matriz de polímero se hincha cuando el ambiente alcanza un pH de 8,5, liberando el agente activo. Un polímero de comonómeros hidrofóbicos y levemente ácidos se revela para uso en el sistema de liberación controlada. También se revela una realización específica en la cual el sistema de liberación controlada se puede usar. El polímero sensible al pH está revestido sobre un catéter de látex que usado en cateterización uretral. Un catéter uretral revestido con un polímero sensible al pH que tiene un inhibidor antibiótico o ureasa atrapado dentro de su matriz libera el agente activo cuando se expone a orina de alto pH.

Los compuestos descritos en la presente pueden formularse en/con polímeros bioadhesivos de acuerdo con la patente US N.° 6.365.187. Los polímeros bioadhesivos en la forma de, o como un revestimiento sobre, microcápsulas que contienen drogas o sustancias bioactivas que pueden servir para fines terapéuticos o de diagnóstico en enfermedades del tracto gastrointestinal, se describen en la US6365187. Las microesferas poliméricas tienen todas una fuerza bioadhesiva de al menos 11 mN/cm^2 (110 N/m2). También se describen técnicas para la fabricación de microesferas bioadhesivas, así como también un método para medir fuerzas bioadhesivas entre microesferas y segmentos seleccionados del tracto gastrointestinal *in vitro*. Este método cuantitativo brinda un medio para establecer una correlación entre la naturaleza química, la morfología de la superficie y las dimensiones de las microesferas cargadas de droga por un lado, y las fuerzas bioadhesivas por el otro, permitiendo el examen de los materiales más prometedores a partir de un grupo relativamente grande de polímeros naturales y sintéticos que, sobre la base de la consideración teórica, deberían ser

usados para formar microesferas bioadhesivas. Las soluciones de medicamento en salina tamponada y vehículos similares son comúnmente empleadas para generar un aerosol en un nebulizador. Los nebulizadores simples operan sobre el principio de Bernoulli y emplean una corriente de aire u oxígeno para generar las partículas de aspersión. Los nebulizadores más complejos emplean ultrasonido para crear las partículas de aspersión. Ambos tipos son conocidos en el arte y se describen en libros de texto estándares de farmacia tales como *American Pharmacy of* Sprowls y *The Science and Practice of Pharmacy of* Remington. Otros dispositivos para generar aerosoles emplean gases comprimidos, usualmente hidrofluorocarbonos y clorofluorocarbonos, que se mezclan con el medicamento y cualquier excipiente necesario en un contenedor presurizado, estos dispositivos son descritos en forma similar en libros de texto estándares tales como los de Sprowls y Remington.

Los agentes se pueden administrar, por ejemplo, por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intraperitoneal, en forma tópica, sublingual, intraarticular (en las articulaciones), intradérmica, bucal, oftálmica (incluyendo intraocular), intranasal (incluyendo el uso de una cánula), o por otras vías. Los agentes se pueden administrar oralmente, por ejemplo, como tableta o pastilla que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, gel, pella, pasta, jarabe, bolo, electuario, pasta acuosa, cápsula, polvo, gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, como en una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite, mediante formulación micelar (ver, por ejemplo, WO 97/11682) vía una formulación liposómica (ver, por ejemplo, los documentos EP

736299, WO 99/59550 y WO 97/13500), vía formulaciones descritas en el documento WO 03/094886 o en alguna otra forma. Las composiciones administradas oralmente pueden incluir agentes aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes de lubricación, agentes de dispersión o activos de superficie, agentes saborizantes y humectantes. Las formulaciones administradas oralmente tales como tabletas pueden estar revestidas o troqueladas en forma opcional y se pueden formular para brindar liberación controlada, sostenida o retardad del ingrediente activo en las mismas. Los agentes también se pueden administrar en forma intradérmica (es decir, mediante parches de tipo reservorio o de tipo matriz, microagujas, poración térmica, agujas hipodérmicas, iontoforesis, electroporación, ultrasonido y otras formas de sonoforesis, inyección a chorro, o una combinación de cualquiera de los métodos precedentes (Prausnitz y otros 2004, *Nature Reviews Drug Discovery* 3:115)). Los agentes se pueden administrar usando técnicas de inyección de partículas transdérmica de alta velocidad que usan la formulación de partículas en hidrogel descrita en el documento US 20020061336. Las formulaciones de partículas adicionales se describen en el documento WO 00/45792, WO 00/53160 y WO 02/19989. Un ejemplo de formulación transdérmica que contiene emplaste y el promotor de absorción de dimetilisosorbida se pueden encontrar en el documento WO 89/04179. El documento WO 96/11705 brinda formulaciones adecuadas para administración transdérmica. Los agentes se pueden administrar en forma de un supositorio o por otros medios vaginales o rectales. Los agentes se pueden administrar en una formulación transmembrana como se describe en el documento WO 90/07923. Los agentes se pueden administrar en forma no invasiva mediante las partículas deshidratadas descritas en el documento US 6.485.706. El agente se puede administrar en una

formulación de droga revestida entérica como se describe en el documento WO 02/49621. Los agentes se pueden administrar en forma intranasal usando la formulación descrita en el documento US 5.179.079. Las formulaciones adecuadas para inyección parenteral se describen en el documento WO 00/62759. Los agentes se pueden administrar usando la formulación de caseína descrita en los documentos US 20030206939 y WO 00/06108. Los agentes se pueden administrar usando las formulaciones particuladas descritas en el documento US 20020034536.

Los agentes, en forma individual o en combinación con otros componentes adecuados, se pueden administrar por ruta pulmonar utilizando varias técnicas que incluyen, mas no se limitan a, instilación intratraqueal (suministro de solución en los pulmones por jeringa), suministro intratraqueal de liposomas, insuflación (administración de formulación en polvo por jeringa o cualquier otro dispositivo similar en los pulmones) e inhalación por aerosol. Los aerosoles (por ejemplo, nebulizadores ultrasónicos o a chorro, inhaladores de dosis medida (MDIs), e inhaladores de polvo seco (DPIs)) también se pueden usar en aplicaciones intranasales. Las formulaciones en aerosol son dispersiones o suspensiones estables de material sólido y microgotas líquidas en un medio gaseoso y se pueden ubicar en propelentes aceptables presurizados, tales como hidrofluroalcanos (HFAs, es decir, HFA-134a y HFA-227, o una mezcla de los mismos), diclorodifluorometano (u otros propelentes de clorofluocarbono tales como una mezcla de Propelentes 11, 12, y/o 114), propano, nitrógeno, y similares. Las formulaciones pulmonares pueden incluir reforzadores de permeación tales como ácidos grasos, y sacáridos, agentes de quelación, inhibidores de enzima (por ejemplo, inhibidores de proteasa),

adyuvantes (por ejemplo, glicocolato, surfactina, Span 85 y nafamostat), conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio o clorobutanol), y etanol (normalmente hasta 5% pero posiblemente hasta 20%, en peso). El etanol es incluido comúnmente en las composiciones de aerosol porque puede mejorar la función de la válvula de dosificación y en algunos casos también puede mejorar la estabilidad de la dispersión. Las formulaciones pulmonares también puede incluir agentes tensioactivos que incluyen pero no se limitan a sales biliares y aquellos descritos en el documento US 6.524.557 y sus referencias citadas. Los agentes tensioactivos descritos en el documento US 6.524.557, por ejemplo, una sal de ácido graso C_8-C_{16}, una sal biliar, un fosfolípido, o alquil sacárido son ventajosos por el hecho de que algunos de ellos refuerzan la absorción del compuesto en la formulación. También son adecuadas en la invención las formulaciones en polvo seco que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo mezcladas con un portador apropiado y adaptadas para uso junto con un inhalador en polvo seco. Los reforzadores de absorción que se pueden agregar a las formulaciones en polvo seco de la presente invención incluyen los descritos en el documento US 6.632.456. El documento WO 02/080884 describe nuevos métodos para la modificación de la superficie de los polvos. Las formulaciones en aerosol pueden incluir los documentos US 5.230.884, US 5.292.499, WO 017/8694, WO 01/78696, US 2003019437, US 20030165436 y WO 96/40089 (que incluye aceite vegetal). Las formulaciones de liberación sostenida adecuadas para inhalación se describen en los documentos US 20010036481A1, 20030232019A1, y US 20040018243A1, así como también en los documentos WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080, y WO 03/079885. Las formulaciones pulmonares que contienen micropartículas se describen en los documentos WO

03/015750, US 20030008013 y WO 00/00176. Las formulaciones pulmonares que contienen polvo en estado vítreo estable se describen en los documentos US 20020141945 y US 6.309.671. Otras formulaciones en aerosol se describen en EP 1338272A1 WO 90/09781, US 5.348.730, US 6.436.367, WO 91/04011 y US 6.294.153 y US 6.290.987 describe una formulación basada en liposomas que se puede administrar por aerosol u otros medios. Las formulaciones en polvo para inhalación se describen en los documentos US 20030053960 y WO 01/60341. Los agentes se pueden administrar en forma intranasal como se describe en el documento US 20010038824.

Las soluciones de medicamento en salina tamponada y vehículos similares se emplean comúnmente para generar un aerosol en un nebulizador. Los nebulizadores simples operan de acuerdo con el principio de Bernoulli y emplean una corriente de aire u oxígeno para generar las partículas de aspersión. Los nebulizadores más complejos emplean ultrasonido para crear las partículas de aspersión. Ambos tipos son conocidos en el arte y se describen en libros de texto de farmacia estándares, tales como *American Pharmacy* de Sprowls y *The Science and Practice of Pharmacy* de Remington. Otros dispositivos para generar aerosoles emplean gases comprimidos, usualmente hidrofluorocarbonos y clorofluorocarbonos, que se mezclan con el medicamento y cualquier excipiente necesario en un contenedor presurizado; estos dispositivos se describen de manera similar en los libros de texto estándares tales como los de Sprowls y Remington.

El agente se puede fusionar con inmunoglobulinas o albúmina, o incorporarse en un liposoma para mejorar la vida media. El agente también se puede conjugar con cadenas de

polietilenglicol (PEG). Los métodos para la pegilación y las formulaciones adicionales que contienen PEG-conjugados (es decir, hidrogeles basados en PEG, liposomas modificados por PEG) se pueden encontrar en Harris y Chess, *Nature Reviews Drug Discovery* 2: 214-221 y sus referencias citadas. El agente se puede administrar mediante un vehículo de suministro de nanococleato o cocleato (Biosupply Sciences International). Los agentes se pueden suministrar de manera transmucosal (es decir, a través de una superficie mucosal tal como la vagina, ojo o nariz) usando formulaciones tales como las descritas en el documento US 5.204.108. Los agentes pueden estar formulados en microcápsulas como se describe en WO 88/01165. El agente se puede administrar intraoralmente usando las formulaciones descritas en los documentos US 20020055496, WO 00/47203 y US 6.495.120. El agente se puede suministrar usando las formulaciones de nanoemulsión descritas en el documento WO 01/91728A2.

Los agentes pueden ser una base o ácido libre, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos. Los sólidos se pueden disolver o dispersar inmediatamente antes de la administración o mucho antes. En algunas circunstancias incluyen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones o dispersiones orgánicas o acuosas estériles que incluyen, por ejemplo, agua, un alcohol, un solvente orgánico, un aceite u otro solvente o dispersante (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y aceites vegetales). Las formulaciones pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, y solutos que tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión,

solubilizadores, agentes de engrosamiento, estabilizadores y conservantes. Los agentes farmacéuticos pueden ser esterilizados mediante esterilización por filtro o por cualquier otro medio adecuado.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas de acuerdo con la invención incluyen por lo general una cantidad del compuesto(s) activo(s) con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como solución acuosa estéril, para obtener un rango de concentraciones finales, dependiendo del uso destinado. Las técnicas de preparación son generalmente conocidas en el arte, como lo ejemplifica *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 18va Ed., Mack Publishing Company, 1995.

Los métodos para incrementar la estabilidad química y/o física de los agentes descritos en la presente se encuentran en los documentos WO 00/04880 y WO 97/04796 y sus referencias citadas.

Los métodos para incrementar la biodisponibilidad de los agentes descritos en la presente se encuentran en los documentos US 20030198619, WO 01/49268, WO 00/32172 y WO 02/064166. El glicirrizinato también se puede usar como reforzador de absorción (ver, por ejemplo, el documento EP397447). El documento WO 03/004062 discute el Ulex europaeus I (UEAl) y la mimética del UEAI que se puede usar para dirigir los agentes al tracto GI.

Kits

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas descritos en la presente pueden estar contenidos en un kit. El kit puede incluir dosis simples o múltiples de dos o más agentes,

cada uno envasado o formulado individualmente, o dosis simples o múltiples de dos o más agentes, cada uno envasado o formulado en combinación. Por ende, uno o más agentes pueden estar presentes en el primer contenedor, y el kit puede opcionalmente incluir uno o más agentes en un segundo contenedor. El contenedor o contenedores están ubicados dentro de un envase, y el envase puede incluir opcionalmente instrucciones de administración o dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringas u otros medios para administrar los agentes así como también diluyentes u otros medios para formulación. Por ende, los kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un contenedor o envase. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describen un método para usar las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos descritos en la presente (por ejemplo, prevenir o tratar una o más de las enfermedades y trastornos descritos en la presente). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes adicionales descritos en la presente para uso en coterapia, un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la presente y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit pueden ser opcionalmente combinadas en la misma composición farmacéutica.

Un kit incluye un contenedor o envase para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir contenedores divididos tales como botella dividida o un paquete de lámina dividido. El contenedor puede ser, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella o tarro de

vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener un "repuesto" de tabletas para reemplazo en un contenedor diferente), o un envase blister con dosis individuales para presionar hacia afuera el envase de acuerdo con el programa terapéutico. Es posible que más de un contenedor se pueda usar en forma conjunta para comercializar una forma de dosificación simple. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en una botella que, a su vez, está contenida en una caja.

Un ejemplo de un kit es el denominado envase blister. Los envases blister son conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación de unidades farmacéuticas (tabletas, cápsulas, y similares). Los envases blister por lo general consisten de una lámina de material relativamente rígido cubierto con una película de un material de plástico preferentemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman recesos en la película de plástico. Los recesos tienen la forma y tamaño de tabletas o cápsulas individuales a ser envasadas, o pueden tener la forma y tamaño para acomodar tabletas y/o cápsulas múltiples a ser envasadas. Posteriormente, las tabletas o cápsulas se ubican en los recesos como corresponde, y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la película de plástico en la faz de la película opuesta a la dirección en la cual los recesos fueron formados. Como resultado, las tabletas o cápsulas se sellan en forma individual o en forma colectiva, como se desee, en los recesos entre la película de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que las tabletas o cápsulas se pueden extraer del envase blister al aplicar presión manual sobre los recesos por donde se forma una apertura formada en la lámina en el lugar del

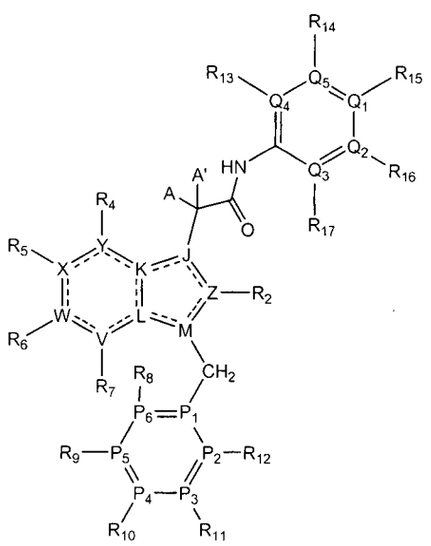
receso. La tableta o cápsula se puede extraer luego por dicha apertura.

Puede ser deseable brindar un auxiliar de memoria escrito que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto con respecto a cuándo debe tomarse la medicación. Una "dosis diaria" puede ser una tableta o cápsula individual o varias tabletas o cápsulas a ser tomadas en un determinado día. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit consisten de una tableta o cápsula, mientras que una dosis diaria de otra una o más composiciones del kit puede consistir de varias tabletas o cápsulas. Un kit puede tomar la forma de un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una a la vez en el orden de su uso destinado. El dispensador se puede equipar con un auxiliar de memoria, a fin de facilitar además el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de dicho auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que han sido dispensadas. Otro ejemplo de dicho auxiliar de memoria es una memoria en microchip a pila acoplada con una lectora de cristal líquida, o señal de recordatorio audible, por ejemplo, que muestra la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la próxima dosis.

Se ha descrito un número de realizaciones. No obstante, se entiende que se pueden realizar varias modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula A

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L y M son, de modo independiente, N o C;

cada uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N o C;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son, de modo independiente, N o C;

A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido, de modo independiente, o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que

contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente;


indica un enlace doble o simple;

R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a N está ausente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo

independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a N está ausente;

cuando Q_5 es C, R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_5 es N, R_{14} está ausente;

cuando Q_2 es C, R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido

de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_2 es N, R_{16} está ausente;

cuando Q_1 es C, R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_1 es N, R_{15} está ausente;

cuando Q_4 es C, R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_4 es N, R_{13} está ausente;

cuando Q_3 es C, R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente

sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

y

cuando Q_3 es N, R_{17} está ausente,

con las siguientes condiciones:

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_{15} no es $C(O)NH_2$ y R_{10} no es Cl;

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} no son todos H y R_{13} y R_{17} no son ambos metilo; y

cuando: V, W, X, Y, Z, J, K y L son C; M es N; P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C; Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C; R_2 es metilo; y A y A' tomados juntos son =O, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} no son todos H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K y L son C y M es N.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde: a) uno, ninguno, uno o dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: a) dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: a) uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: a) V, W, X, Y, Z, J, K, L son C; y b) M es N o C.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: a) W, X, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) V es N.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde: a) V, W, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) X es N.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde: ninguno, uno o dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N y el resto son C.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son N y el resto son C.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 es N y el resto son C.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en donde M es N.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en donde M es C.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_5 son C.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_5 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 son C.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_1 es N y Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4 y Q_1 son N y Q_2, Q_3 y Q_5 son C.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4 y Q_3 son N y Q_2, Q_1 y Q_5 son C.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4 y Q_2 son N y Q_1, Q_3 y Q_5 son C.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4 y Q_5 son N y Q_2, Q_3 y Q_1 son C.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_4, Q_3 y Q_1 son N y Q_5 y Q_2 son C.

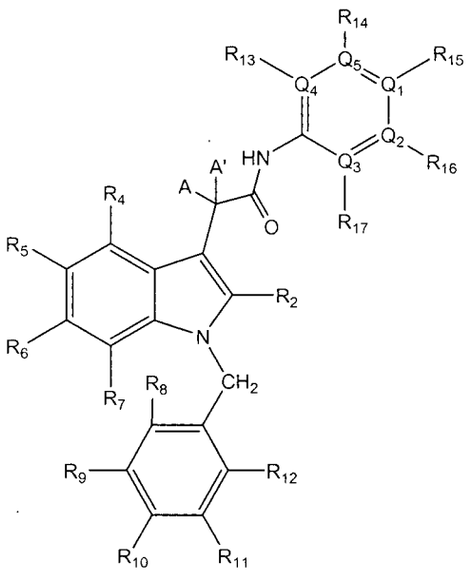
23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son C.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde sólo uno de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 es N.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde sólo dos de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N.

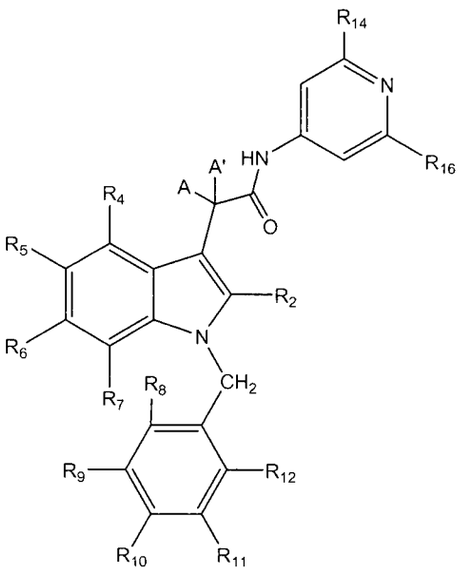
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde sólo tres de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-1



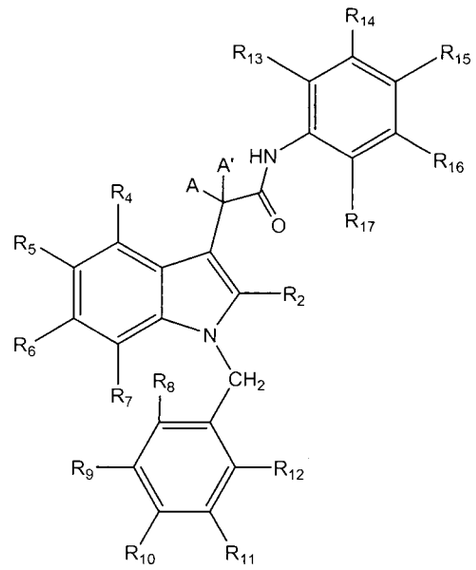
Fórmula A-1

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-2



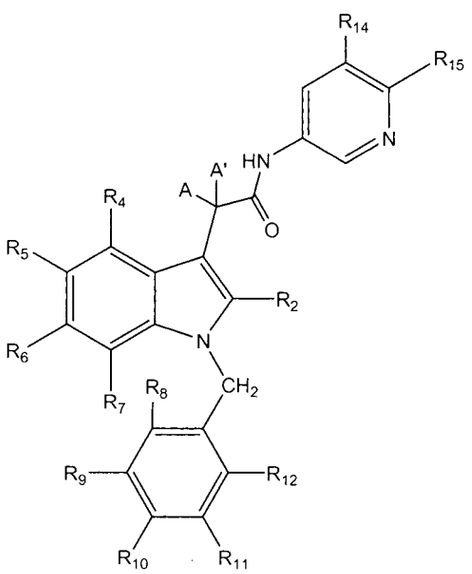
Fórmula A-2

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-3



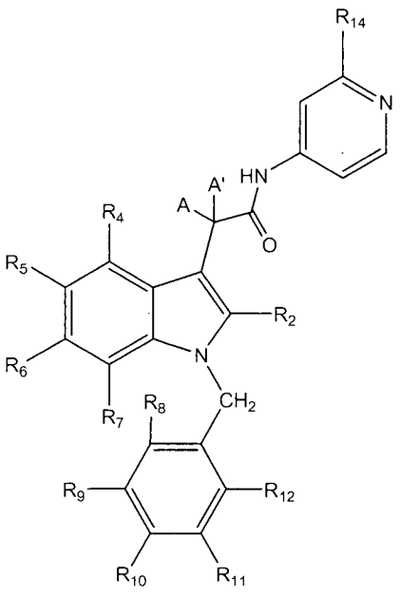
Fórmula A-3

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-4



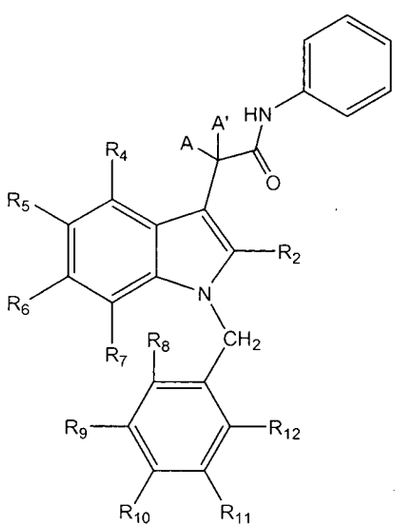
Fórmula A-4

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-5



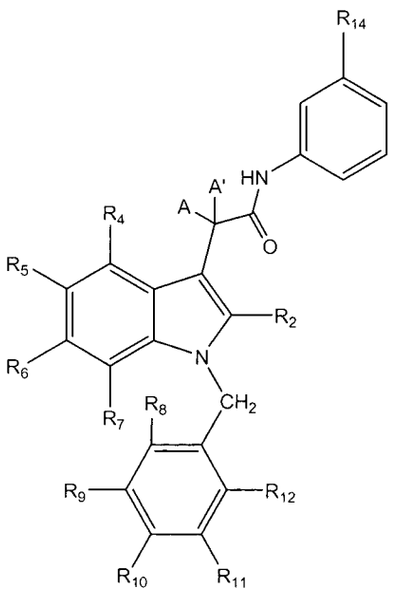
Fórmula A-5

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-6



Fórmula A-6

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula A-7



Fórmula A-7

34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde A y A' son hidroxilo.

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde A y A' son alcoxi C_1 a C_3.

36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en donde en donde A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-33, en donde A y A' tomados juntos son =N(OH).

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde A y A' tomados juntos son $=NOCH_3$.

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde A y A' tomados juntos son =O.

41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde R_2 está seleccionado de: hidroxilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, un etoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente y un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente.

43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde R_2 es metilo.

44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo.

45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en donde uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son halógeno y el resto son H.

46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en donde uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son Cl o F y el resto son H.

47. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde R_{10} es halógeno.

48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde uno de R_8 y R_{12} es halógeno y el otro es H.

49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde R_{10} es Cl o F y R_8, R_9, R_{11} y R_{12} son H.

50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde R_{10} es Cl o F, R_8 es Cl o F; y R_9, R_{11} y R_{12} son H.

51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde R_4 y R_7 son H.

52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en donde R_6 es H.

53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde R_5 está seleccionado de: etoxi, metoxi, etilo, metilo, halógeno y H.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R_5 está seleccionado de: metoxi, etilo, metilo y H.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R_5 está seleccionado de: metoxi y metilo y H.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R_5 es metoxi.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R_5 es metilo.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R_5 es H.

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-58, en donde R_{14} es halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido de modo independiente y tanto R_{13} como R_{17} son H.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R_{14} es Cl.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R_{14} es F.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en donde R_{14} es $-OCH_3$.

63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, hidroxi, ciano, nitro y amino.

64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3.

65. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente con metilo.

66. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, un alquilo C_1-C_5, un alcoxi C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3.

67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6;

68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, -

$C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

70. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

73. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 27-33, en donde R_{17} está seleccionado de

H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, -$C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

74. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi.

75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde R_2 es metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O o un cetal cíclico opcionalmente sustituido con metilo; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi.

76. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-75 y un portador farmacéuticamente aceptable.

77. Un método para tratar el dolor que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

78. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el dolor es agudo.

79. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el dolor es crónico.

80. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el dolor es dolor neurogénico.

81. El método de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el dolor neurogénico es migraña.

82. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el dolor es causado por inflamación.

83. El método de acuerdo con la reivindicación 82, en donde la inflamación está seleccionada de: artritis, osteoartritis, espondilitis y artritis reumatoidea.

84. El método de acuerdo con la reivindicación 82, en donde la inflamación está seleccionada de enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 77, en donde el dolor es dolor neuropático.

86. Un método para tratar ansiedad que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

87. Un método para tratar un trastorno alimentario que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

88. El método de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el paciente sufre de anorexia.

89. El método de acuerdo con la reivindicación 87, en

donde el paciente sufre de bulimia.

90. Un método para tratar obesidad que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

91. Un método para reducir la ingesta de alimentos que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

92. Un método para reducir la presión intraocular que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

93. El método de acuerdo con la reivindicación 92, en donde el paciente sufre de glaucoma.

94. Un método para tratar un trastorno cardiovascular que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

95. Un método para tratar depresión que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

96. Un método para tratar un trastorno inflamatorio que comprende la administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 76 a un paciente que lo necesita.

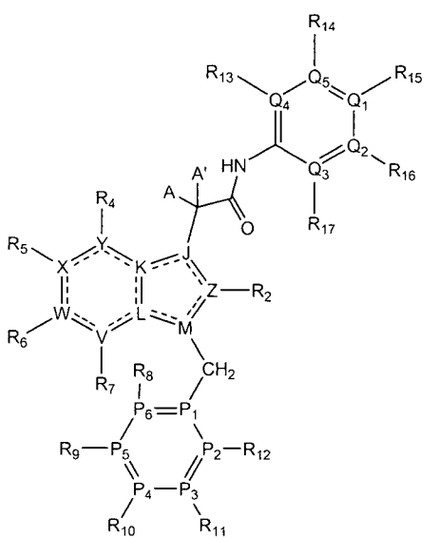
97. El método de acuerdo con la reivindicación 96, en donde el trastorno inflamatorio está seleccionado de: alergia, inflamación respiratoria, inflamación de la piel e inflamación gastrointestinal.

98. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la inflamación respiratoria es asma.

99. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la inflamación gastrointestinal es enfermedad de Crohn.

100. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde la inflamación gastrointestinal es enfermedad de intestino inflamatorio.

101. Un método de tratamiento del dolor, un trastorno alimentario, depresión, un trastorno inflamatorio, un trastorno cardiovascular, hipertensión intraocular o ansiedad que comprende la administración de un compuesto que tiene la fórmula A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



Fórmula A

en donde:

cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L y M son, de modo independiente, N o C;

cada uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N o C;

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son, de modo independiente, N o C;

A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 opcionalmente sustituido, de modo independiente, o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente;


indica un enlace doble o simple;

R_2 es H, halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a N está ausente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a N está ausente;

cuando Q_5 es C, R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5

opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_5 es N, R_{14} está ausente;

cuando Q_2 es C, R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_2 es N, R_{16} está ausente;

cuando Q_1 es C, R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, $-C(O)OH$, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_1 es N, R_{15} está ausente;

cuando Q_4 es C, R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

cuando Q_4 es N, R_{13} está ausente;

cuando Q_3 es C, R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido de modo independiente, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente o un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido de modo independiente;

y

cuando Q_3 es N, R_{17} está ausente.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde cada uno de V, W, X, Y, Z, J, K y L son C y M es N.

103. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde: a) uno, ninguno, uno o dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

104. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde: a) dos de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

105. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde: a) uno de V, W, X, Y, Z, J, K, L son N y el resto son C; y b) M es N o C.

106. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde: a) V, W, X, Y, Z, J, K, L son C; y b) M es N o C.

107. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde: a) W, X, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) V es N.

108. El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde: a) V, W, Y, Z, J, K, L son C; b) M es N o C; y c) X es N.

109. el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-108, en donde: ninguno, uno o dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son, de modo independiente, N y el resto son C.

110. El método de acuerdo con la reivindicación 109, en donde dos de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son N y el resto son C.

111. El método de acuerdo con la reivindicación 109, en

donde uno de P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 es N y el resto son C.

112. El método de acuerdo con la reivindicación 109, en donde P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 y P_6 son C.

113. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 112, en donde M es N.

114. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 112, en donde M es C.

115. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_5 son C.

116. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_5 es N y Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 son C.

117. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_1 es N y Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 son C.

118. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4 y Q_1 son N y Q_2, Q_3 y Q_5 son C.

119. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4 y Q_3 son N y Q_2, Q_1 y Q_5 son C.

120. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4 y Q_2 son N y Q_1, Q_3 y

Q_5 son C.

121. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4 y Q_5 son N y Q_2, Q_3 y Q_1 son C.

122. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_4, Q_3 y Q_1 son N y Q_5 y Q_2 son C.

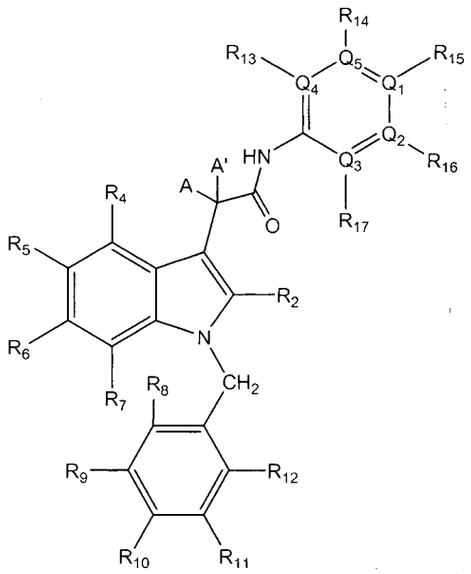
123. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son C.

124. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde uno de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 es N.

125. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde dos de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N.

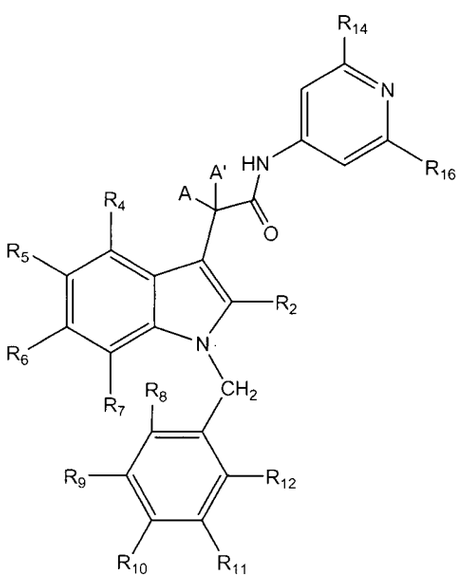
126. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101 - 114, en donde tres de Q_5, Q_4, Q_3, Q_2 y Q_1 son N.

127. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-1



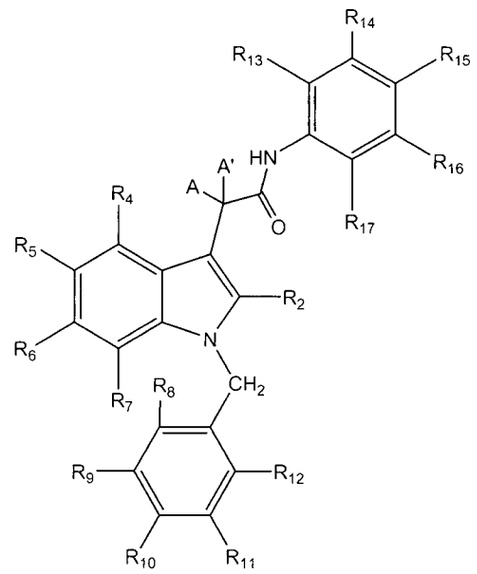
Fórmula A-1

128. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-2



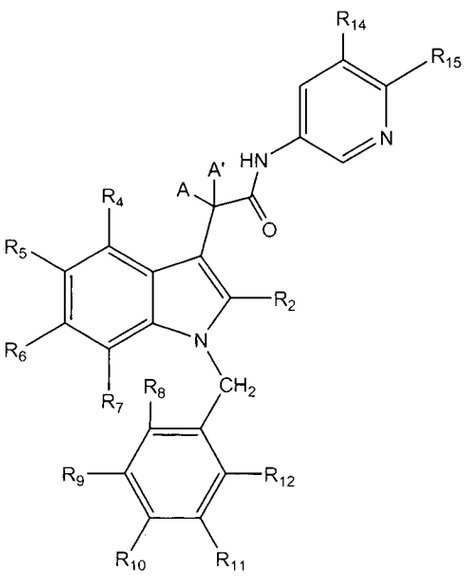
Fórmula A-2

129. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-3



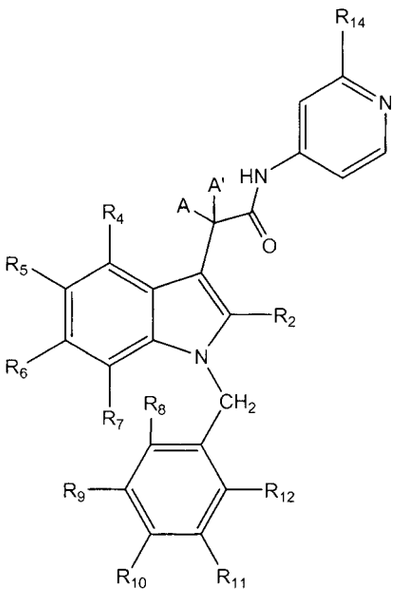
Fórmula A-3

130. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-4



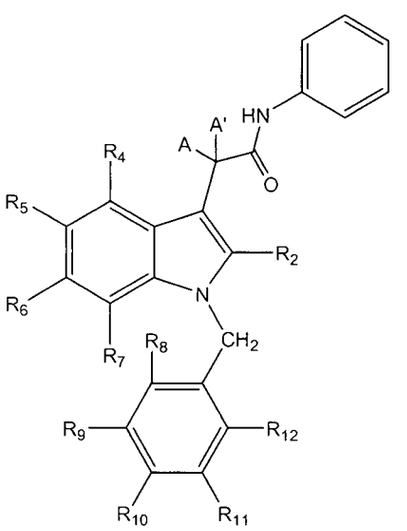
Fórmula A-4

131. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-5



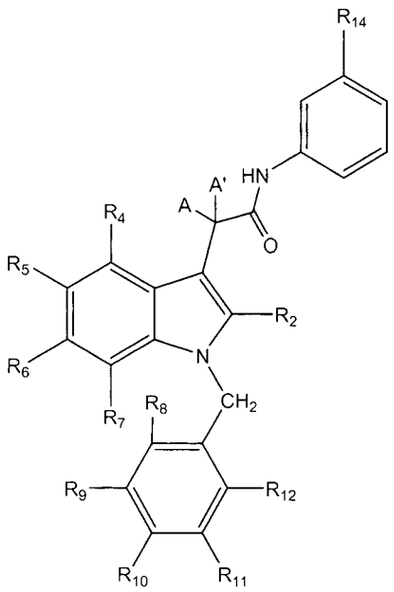
Fórmula A-5

132. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-6



Fórmula A-6

133. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el compuesto tiene la fórmula A-7



Fórmula A-7

134. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde A y A' son hidroxilo.

135. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde A y A' son alcoxi C_1 a C_3.

136. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo.

137. El método de acuerdo con la reivindicación 136, en donde A y A' tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 átomos de carbono que pueden estar mono- o polisustituidos opcionalmente con un grupo metilo.

138. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 101-133, en donde A y A' tomados juntos son =N(OH);

139. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde A y A' tomados juntos son $=NOCH_3$;

140. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde A y A' tomados juntos son =O.

141. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde R_2 está seleccionado de: H, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, un ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, un etoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente y un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente.

142. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-141, en donde R_2 es H, un alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente.

143. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-142, en donde R_2 es H.

144. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-141, en donde R_2 es H, un alquilo C_1-C_3 o ciclopropilo.

145. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-144, en donde uno o dos de R_8, R_9, R_{10},

R_{11} y R_{12} son halógeno y el resto son H.

146. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-144, en donde uno o dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son Cl o F y el resto son H.

147. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-146, en donde R_{10} es halógeno.

148. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-147, en donde uno de R_8 y R_{12} es halógeno y el otro es H.

149. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-147, en donde R_{10} es Cl o F y R_8, R_9, R_{11} y R_{12} son H.

150. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-147, en donde R_{10} es Cl o F, R_8 es Cl o F; y R_9, R_{11} y R_{12} son H.

151. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-150, en donde R_4 y R_7 son H.

152. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-141, en donde R_6 es H.

153. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-152, en donde R_5 está seleccionado de: etoxi, metoxi, etilo, metilo, halógeno y H.

154. El método de acuerdo con la reivindicación 153, en donde R_5 está seleccionado de: metoxi, etilo, metilo y H.

155. El método de acuerdo con la reivindicación 153, en donde R_5 está seleccionado de: metoxi y metilo y H.

156. El método de acuerdo con la reivindicación 153, en donde R_5 es metoxi.

157. El método de acuerdo con la reivindicación 153, en donde R_5 es metilo.

158. El método de acuerdo con la reivindicación 153, en donde R_5 es H.

159. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-158, en donde R_{14} es halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido de modo independiente y tanto R_{13} como R_{17} son H.

160. El método de acuerdo con la reivindicación 159, en donde R_{14} es Cl.

161. El método de acuerdo con la reivindicación 159, en donde R_{14} es F.

162. El método de acuerdo con la reivindicación 159, en donde R_{14} es $-OCH_3$.

163. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-162, en donde cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halógeno de modo independiente, alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido de modo independiente, hidroxi, ciano, nitro y amino.

164. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-163, en donde cualquier sustituyente no especificado está seleccionado de: halógeno, hidroxi y alquilo C_1-C_3.

165. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde A y A' son, de modo independiente: hidroxilo o un alcoxi C_1 a C_3 o A y A' tomados juntos son =O, =N(OH) o $=NOCH_3$ o A y A' junto con el carbono al que están unidos forman un cetal cíclico que contiene un total de 4 ó 5 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente sustituidos de modo independiente con metilo.

166. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_2 es halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, un alquilo C_1-C_5, un alcoxi C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, -CN, -C(O)OH, un ciclopropilo, $-C(O)NR_{2a}R_{2b}$ o $-NR_{2a}R_{2b}$, en donde R_{2a} y R_{2b} son, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_3.

167. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

168. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12}, cuando está unido a C, es de modo independiente: H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde

R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

169. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_{14} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

170. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_{15} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

171. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_{16} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

172. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_{13} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, $-C(O)NR_aR_b$ o $-NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

173. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde R_{17} está seleccionado de H, un halógeno, $-NO_2$, -CN, -

C(O)OH, hidroxilo, un alquilo C_1-C_5, un alquenilo C_2-C_5, un alquinilo C_2-C_5, un alcoxi C_1-C_5, -C(O)NR_aR_b o -NR_aR_b, en donde R_a y R_b son, de modo independiente, H, un alquilo C_1-C_6 o un cicloalquilo C_3-C_6.

174. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-133, en donde R_2 es H, metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi.

175. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-313, en donde R_2 es H, metilo; R_9 y R_{11} son H; R_{10} es Cl o F, R_8 es H; y R_{12} es Cl, H o F; R_4, R_6 y R_7 son H; R_5 es metoxi, metilo o H; A y A' son juntos =O o un cetal cíclico opcionalmente sustituido con metilo; R_{14} es H; R_{16} es Cl, F o metoxi.

176. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es agudo.

177. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es crónico.

178. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es dolor neurogénico.

179. El método de acuerdo con la reivindicación 178, en donde el dolor neurogénico es migraña.

180. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es causado por

inflamación.

181. El método de acuerdo con la reivindicación 180, en donde la inflamación está seleccionada de: artritis, osteoartritis, espondilitis y artritis reumatoidea.

182. El método de acuerdo con la reivindicación 180, en donde la inflamación está seleccionada de enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable.

183. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es dolor neuropático.

184. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el método es un método para tratar un trastorno alimentario.

185. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el método es un método para tratar un trastorno inflamatorio.

186. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el método es un método para tratar un trastorno cardiovascular.

187. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el método es un método para tratar hipertensión intraocular.

188. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es agudo.

189. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es crónico.

190. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es dolor neurogénico.

191. El método de acuerdo con la reivindicación 190, en donde el dolor neurogénico es migraña.

192. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es causado por inflamación.

193. El método de acuerdo con la reivindicación 192, en donde la inflamación está seleccionada de: artritis, osteoartritis, espondilitis y artritis reumatoidea.

194. El método de acuerdo con la reivindicación 192, en donde la inflamación está seleccionada de enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable.

195. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175, en donde el dolor es dolor neuropático.

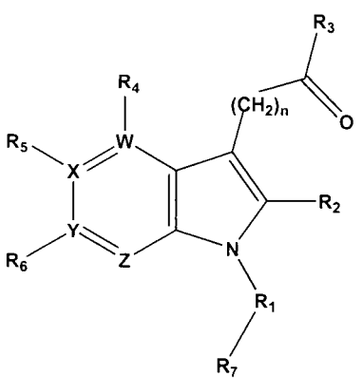
196. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175 que es un método para tratar ansiedad.

197. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 101-175 que es un método para tratar un trastorno alimentario.

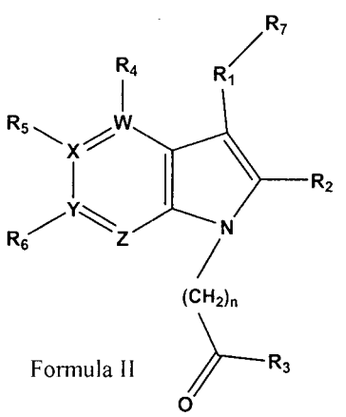
199. El método de acuerdo con la reivindicación 197, en donde el paciente sufre de anorexia.

200. El método de acuerdo con la reivindicación 197, en donde el paciente sufre de bulimia.

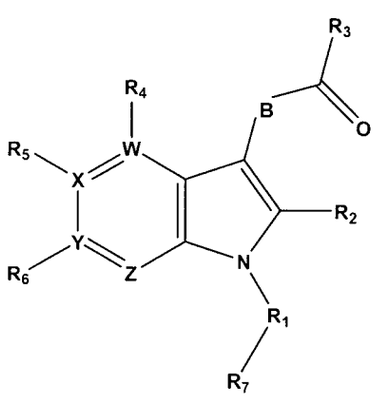
201. Un compuesto que tiene la fórmula I, fórmula II o fórmula III:



Formula I



Formula II



Formula III

en donde W, X, Y y Z están seleccionados de C y N, con

la condición de que sólo uno de W, X, Y y Z sea N;

n = 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

B es una cadena de 2 a 5 carbonos, que opcionalmente contiene al menos un enlace doble;

R_1 está seleccionado de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(O)-$ y $-SO_2-$;

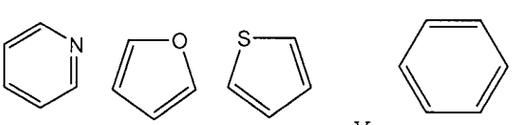
R_2 está seleccionado de: un alquilo C_1 a C_6, halógeno y H;

R_3 está seleccionado de: $-OCH_3$, $-CH_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(O)NHR_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NHR_{10}$, y $-NR_{10}R_{11}$, en donde cualquier carbono puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno; o un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico o un grupo arilo monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico, cada uno opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9;

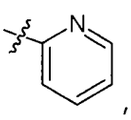
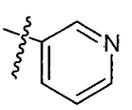
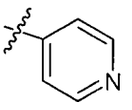
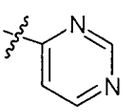
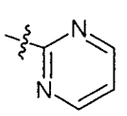
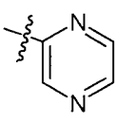
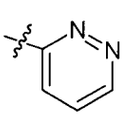
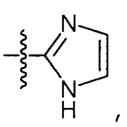
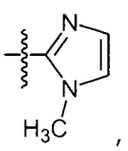
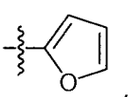
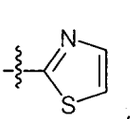
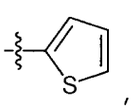
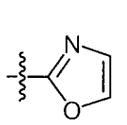
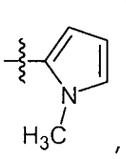
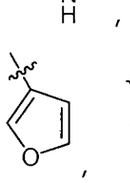
R_4 está seleccionado de H y halógeno;

R_5 está seleccionado de H, halógeno, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y $-OH$, en donde cualquier carbono puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno;

R_6 está seleccionado de H, halógeno y $-CH_3$, que pueden estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno;

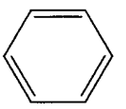
R_7 está seleccionado de  y , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_8;

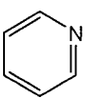
R_8 está seleccionado de H, halógeno, un alquilo C_2 a C_6, un alcoxi C_2 a C_6, $-NO_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CN$, $-OH$ y $-SCH_3$, en donde cualquier carbono puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno;

R_9 está seleccionado de H, -OH, halógeno, alcoxi C_2 a C_6, $-NO_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, -CN, $-SCH_3$ y $-C_6H_5$ o un grupo heteroarilo seleccionado de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , en donde cualquier carbono en R_9 puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con halógeno, -OH, alquilo C_2-C_6, alcoxi C_2-C_6, $-OCH_3$, -CN, $-CH_3$, $-NO_2$, en donde cualquier carbono en el sustituyente puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno;

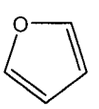
R_{10} y R_{11} están seleccionados, de modo independiente, de H, alquilo C_1-C_5, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido en una posición sustituible con alquilo C_2-C_4, alcoxi C_2-C_4, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OCF_3$, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-SCF_3$, en donde cualquier carbono en el sustituyente puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno;

o R_{10} y R_{11} tomados juntos con el N al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros, opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con: alquilo C_2-C_4, alcoxi C_2-C_4, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OCF_3$, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$ y $-SCF_3$, en donde cualquier carbono en el sustituyente puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con un halógeno.

202. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201, en donde R_7 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_8.

203. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201, en donde R_7 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_8.

204. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201, en donde R_7 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con uno o varios R_8.

205. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201, en donde R_7 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con uno o varios R_8.

206. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde W, X, Y y Z son todos C.

207. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde n es 0.

208. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-206, en donde n es 1.

209. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-206, en donde n es 2.

210. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_3 es $-C(O)NHR_{10}$ o $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

211. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, en donde R_3 es $-NHR_{10}$ o $-NR_{10}R_{11}$.

212. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 210, en donde R_3 es $-C(O)NHR_{10}$.

213. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 210, en donde R_3 es $-C(O)NR_{10}R_{11}$.

214. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 211, en donde R_3 es $-NHR_{10}$.

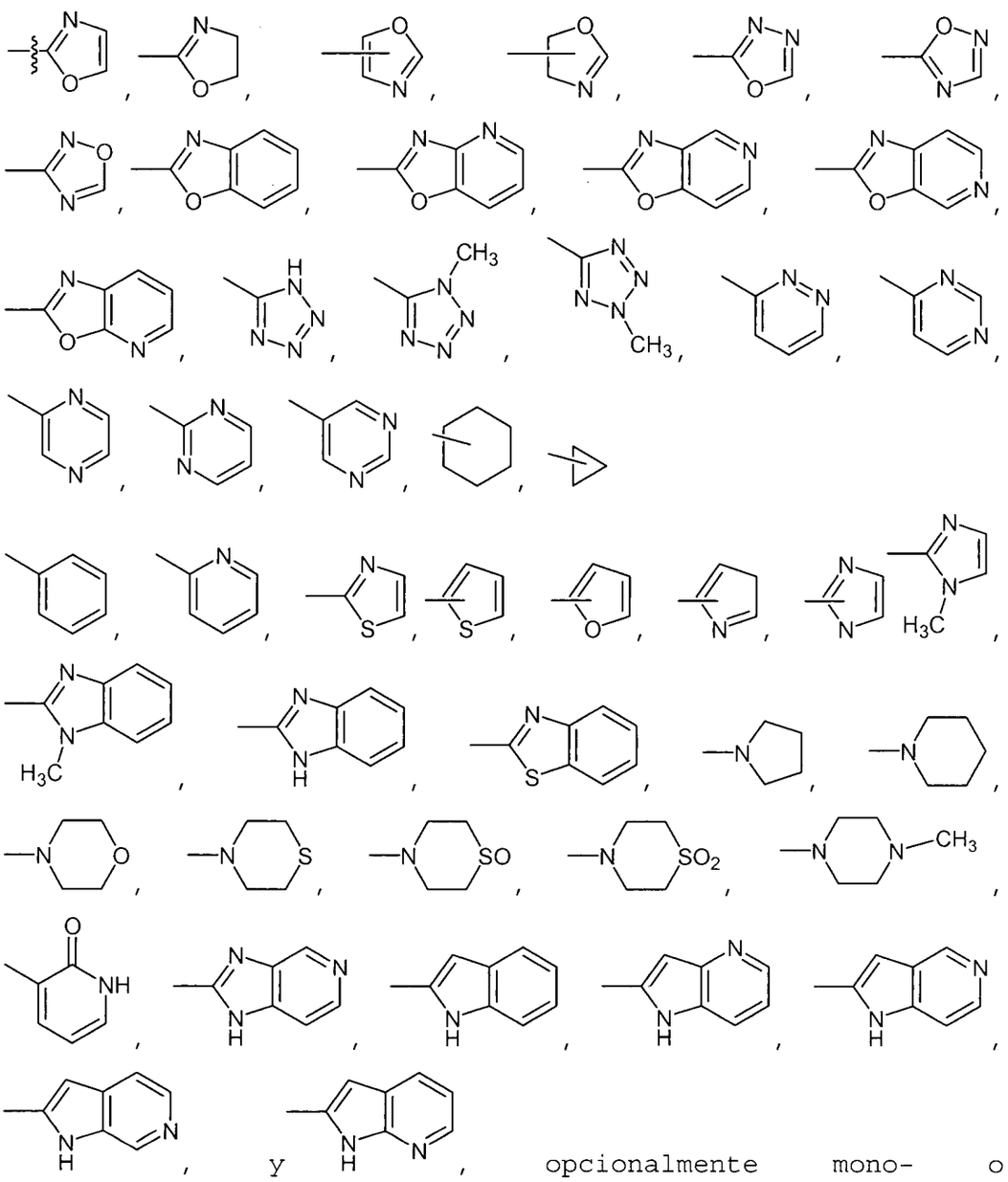
215. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 211, en donde R_3 es $-NR_{10}R_{11}$.

216. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, en donde R_3 es un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios R_9.

217. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, en donde R_3 es un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios R_9.

218. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, en donde R_3 es un grupo arilo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios R_9.

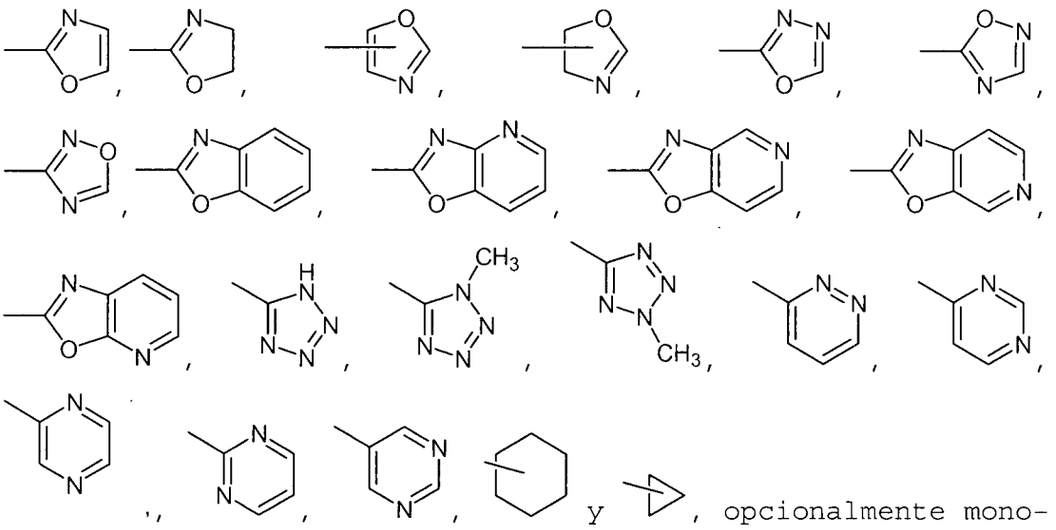
219. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R_3 está seleccionado de:



y

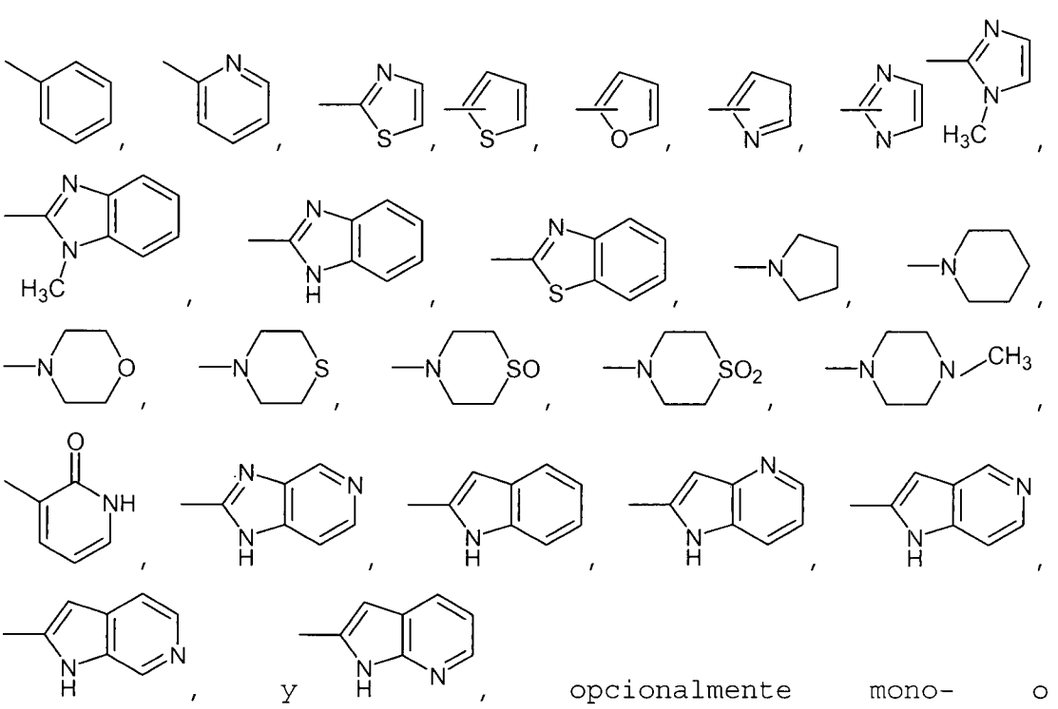
opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con uno o varios R_9.

220. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 219, en donde R_3 está seleccionado de:



, opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con uno o varios R_9.

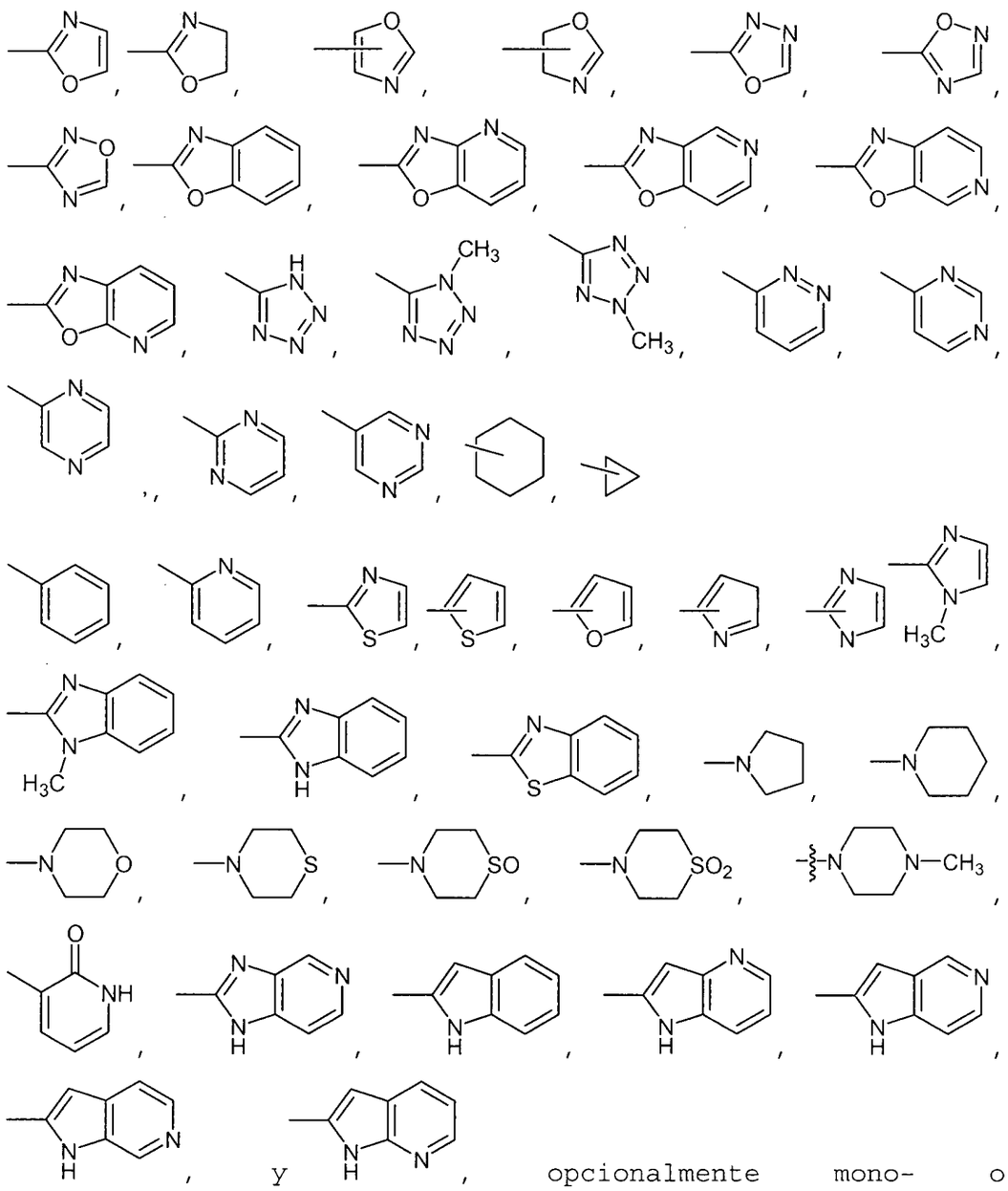
221. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 219, en donde R_3 está seleccionado de:



, y , opcionalmente mono- o

polisustituido, de modo independiente, con uno o varios R_9.

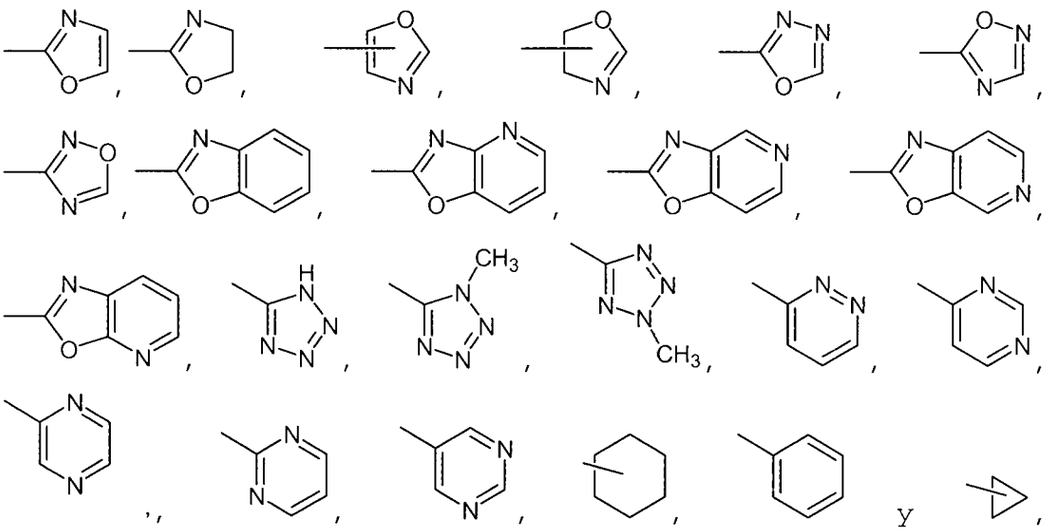
222. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 210-215, en donde R_{10} está seleccionado de:



polisustituido, de modo independiente, con R_9.

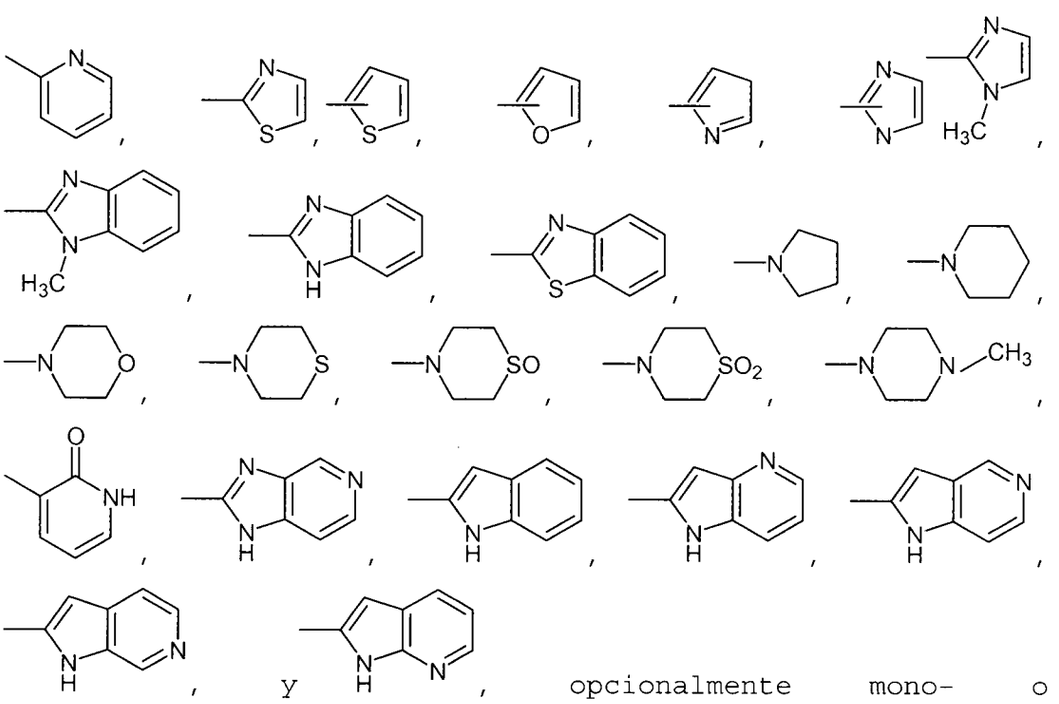
223. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 222,

en donde R_{10} está seleccionado de:



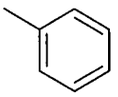
opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

224. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 222, en donde R_{10} está seleccionado de:



opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

225. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 219, 221, 222 y 223, en donde R_{10} no es



226. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-225, en donde R_1 es $-CH_2-$.

227. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-225, en donde R_1 es -C(O)-.

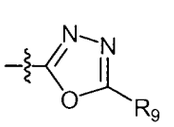
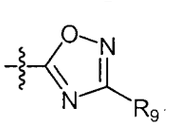
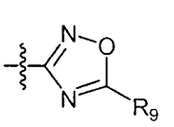
228. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-227, en donde R_2 es Cl.

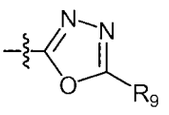
229. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-227, en donde R_2 es $-CH_2CH_3$.

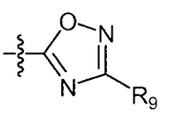
230. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-227, en donde R_2 es H.

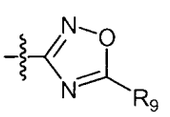
231. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-227, en donde R_2 es $-CH_3$.

232. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-227, en donde R_2 es distinto de H.

233. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, 216, 219-223 y 225-232, en donde R_3 está seleccionado de  ,  y  .

234. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 233, en donde R_3 es  .

235. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 233, en donde R_3 es  .

236. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 233, en donde R_3 es  .

237. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, en donde R_3 es $-OCH_3$.

238. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_4 es H.

239. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-237, en donde R_4 es Cl.

240. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_5 es $-OCH_3$.

241. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-239, en donde R_5 es $-CH_3$.

242. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-239, en donde R_5 es H.

243. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 201-239, en donde R_5 es F.

244. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-239, en donde R_5 es Cl.

245. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-244, en donde R_6 es H.

246. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-244, en donde R_6 es Cl.

247. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-244, en donde R_6 es F.

248. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-247, en donde R_8 es F.

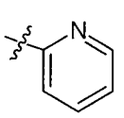
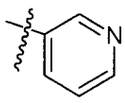
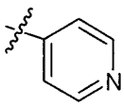
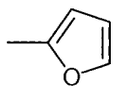
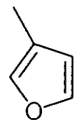
249. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-247, en donde R_8 es Cl.

250. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-247, en donde R_8 es Br.

251. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-247, en donde R_8 es H.

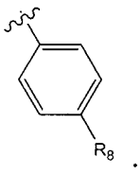
252. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-247, en donde R_8 es $-OCH_3$.

253. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-252, en donde R_9 está seleccionado de

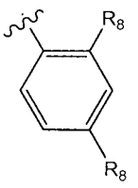
 ,  ,  ,  y  , opcionalmente mono- o polisustituidos de modo independiente.

254. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-253, en donde R_9 no está sustituido.

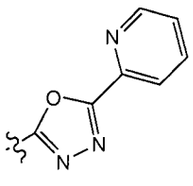
255. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201 y 206-254, en donde R_7 es

 .

256. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201 y 206-255, en donde R_7 es

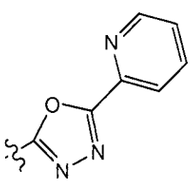
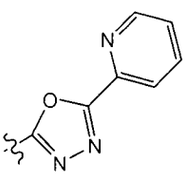
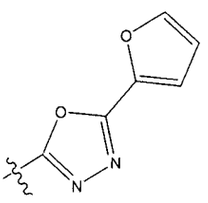
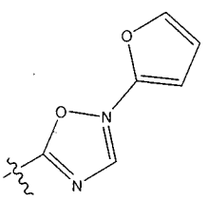
 .

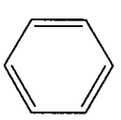
257. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-206, 210-226, 231-241 y 245-256, en donde n es 1, R_1 es $-CH_2-$, R_2 es $-CH_3$, R_3 es $-CH_3$ y R_5 es $-CH_3$.

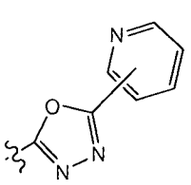
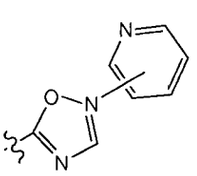
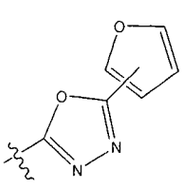
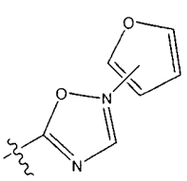
258. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201 o la reivindicación 202, en donde n es 0, R_1 es CH_2, R_2 es $-CH_3$, R_5 es $-OCH_3$, R_6 es $-H$ y R_3 es  , opcionalmente mono-

o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

259. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 201 o la reivindicación 202, en donde n es 0, R_1 es CH_2, R_2 es $-CH_3$, R_5 es $-OCH_3$ y R_6 es -H.

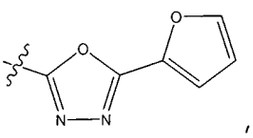
260. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 259, en donde R_3 es  ,  ,  o  , opcionalmente sustituido de modo independiente con uno o varios R_9.

261. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 259 ó 260, en donde R_7 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_8.

262. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 259, en donde R_3 es  ,  ,  o  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo

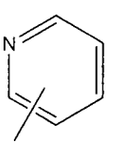
independiente, con R_9.

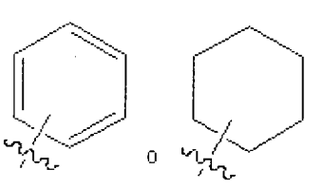
263. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 259-262, en donde uno o varios R_8 están seleccionados, de modo independiente, de $-OCH_3$ y Cl.

264. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 262, en donde R_3 es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

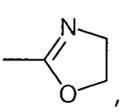
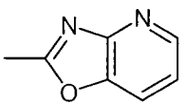
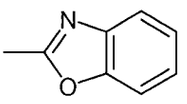
265. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-264 que tiene la fórmula I.

266. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-264 que tiene la fórmula II.

267. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_{10} es  , opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

268. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_{10} es  opcionalmente sustituido de modo

independiente con uno o varios R_9.

269. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_{10} es  ,  o  opcionalmente mono- o polisustituido, de modo independiente, con R_9.

270. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_3 es un heteroarilo monocíclico, en donde los heteroátomos son O o N.

271. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_3 es un heteroarilo bicíclico, en donde los heteroátomos son O o N.

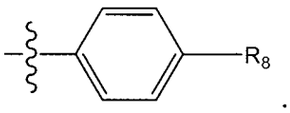
272. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_3 es un heteroarilo monocíclico que tiene 5 átomos de anillo, en donde los heteroátomos son O o N.

273. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-215, 226-232 y 238-257, en donde R_3 es un heteroarilo monocíclico que tiene 6 átomos de anillo, en donde los heteroátomos son O o N.

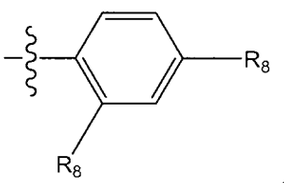
274. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-273, en donde R_9 es un heteroarilo.

275. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

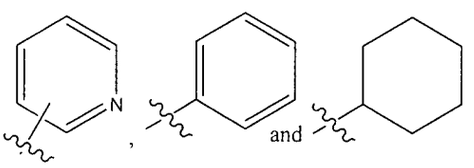
reivindicaciones 201-273, en donde R_9 es C_6H_5.

276. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 261, en donde R_7 es 

.

277. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 261, en donde R_7 es 

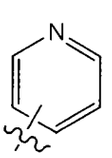
.

278. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-209, 226-232 y 238-257, en donde n es 0, R3 es $-C(O)NHR_{10}$ y R_{10} está seleccionado de: 

.

279. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 276 ó 277, en donde R_8 es Cl, Br u $-OCH_3$.

280. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-236, en donde R_9 es un heteroarilo.

281. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 280, en donde R_9 es 

.

282. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

283. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

284. Un método para tratar un paciente que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 81.

285. Un método para tratar un paciente por ansiedad, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 282.

286. Un método para tratar un paciente por depresión, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 282.

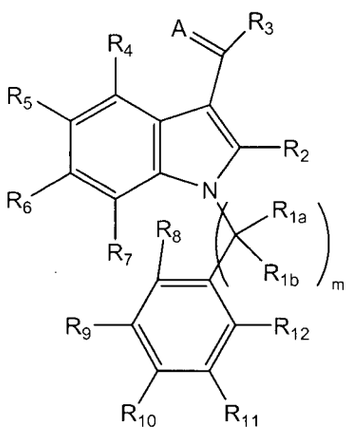
287. Un método para tratar un paciente por dolor, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 282.

288. Un método para tratar un paciente por obesidad, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica

de acuerdo con la reivindicación 282.

289. Un método para tratar un paciente por trastorno bipolar, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 201-281 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 282.

290. Un compuesto que tiene la fórmula I:



Fórmula I

en donde:

A es O o $NOCH_3$;

cada R_{1a} y R_{1b} es, de modo independiente: H, halógeno, hidroxilo, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$; o R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono

directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

m = 1, 2 ó 3;

R_2 es H, hidroxilo, $-NO_2$, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno;

R_3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 son, de modo independiente: H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, $-C(O)OH$, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o $-N(R_{2a})(R_{2B})$;

en donde cada resto R_{2a} y R_{2b} es, de modo independiente: H, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alquinilo C_2-C_5

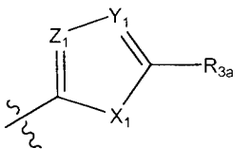
opcionalmente sustituido; un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido o R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático;

y

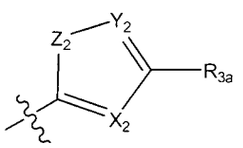
cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es, de modo independiente, H, -CN, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -$N(R_{2a})(R_{2B})$, -C(O)OH, un -SO_2CH_3 opcionalmente sustituido, un -SO_2NH_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2OH opcionalmente sustituido, -C(O)H, un -$C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un -$C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un -SCH_3 opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o R_8 tomado con un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8 y el carbono al que el R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{12} tomado con un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

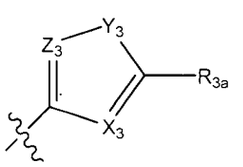
291. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 290, en donde
R_3 está seleccionado de: R_{3x}, R_{3y} y R_{3z} en donde:



R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (a) O, N y N, respectivamente; (b) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (c) O, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) O, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (e) S, N y N, respectivamente; (f) S, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (g) S, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (h) S, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (i) $N(R_{3b})$, N y N, respectivamente; (j) $N(R_{3b})$, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (k) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y N respectivamente;



R_{3y} es , en donde X_2, Y_2 y Z_2 son: (a) N, N y O, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, N y O, respectivamente; (c) N, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (e) N, N y S, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, N y S, respectivamente; (g) N, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (i) N, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (k) N, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente;



R_{3z} es , en donde X_3, Y_3 y Z_3 son: (a) N, O y N, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente; (c) N, O y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, O y C, respectivamente; (e) N, S y N, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, S y N,

respectivamente; (g) N, S y C, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, S y $C(R_{3c})$, respectivamente; (i) N, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (k) N, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente;

R_{3a} está seleccionado de:

H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3a} y el carbono al que está unido junto con Y_1, Y_2 o Y_3 puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos del anillo o R_{3a} está ausente.

R_{3b} está seleccionado de:

H, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente

sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{3c} está seleccionado de:

H, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)OH$, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_3 a C_{10} opcionalmente sustituido o carbociclo, un heterociclo opcionalmente sustituido o R_{3c} y el carbono al que está unido junto con un átomo de anillo unido al carbono al que R_{3c} está unido puede formar un heteroarilo que contiene 5 a 6 átomos de anillo.

292. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 290 o la reivindicación 291, en donde R_2 está seleccionado de H, metilo, Cl y CF_3 y F.

293. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 está seleccionado de H, metilo y Cl.

294. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 290 o la reivindicación 291, en donde R_2 es halógeno.

295. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 290 o la reivindicación 291, en donde R_2 es Cl.

296. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 290 o la reivindicación 291, en donde R_2 es F.

297. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-296, en donde R_2 es metilo.

298. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-297, en donde R_2 es metilo o metilo sustituido con halógeno.

299. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-298, en donde m es uno.

300. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo.

301. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos H.

302. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos metilo o tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

303. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde el R_{1a} unido al carbono

directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

304. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde m es 1 y R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

305. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-299, en donde R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo.

306. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-305, en donde R_9 y R_{11} son ambos H.

307. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-206, en donde no más de cuatro de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

308. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-307, en donde no más de tres de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

309. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-308, en donde no más de dos de R_8, R_9,

R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

310. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-309, en donde sólo uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es distinto de H.

311. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-310, en donde R_5 es metoxi.

312. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-311, en donde R_{10} es halógeno.

313. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-312, en donde R_4 está seleccionado de: F, H, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

314. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-313, en donde cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 está seleccionado, de modo independiente, de H, un halógeno, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

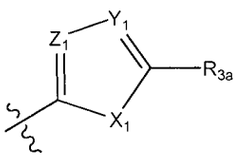
315. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-314, en donde R_5 está seleccionado de: Cl, F, Br, metoxi, CH_3, CF_3 y OH.

316. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-315, en donde R_3 es R_{3x}.

317. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-315, en donde R_3 es R_{3y}.

318. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-315, en donde R_3 es R_{3z}.

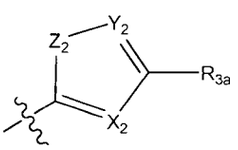
319. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones 290-315, en donde R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (a) O, N y N, respectivamente; (b) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (c) O, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) O, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (e) S, N y N, respectivamente; (f) S, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (g) S, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; (h) S, $C(R_{3c})$ y N respectivamente; (i) $N(R_{3b})$, N y N, respectivamente; (j) $N(R_{3b})$, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (k) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $N(R_{3b})$, $C(R_{3c})$ y N respectivamente.

320. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 319, en donde R_3 es R_{3x} y X_1, Y_1 y Z_1 son (k) O, N y N, respectivamente.

321. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

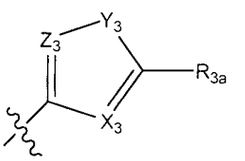


reivindicaciones 290-315, en donde R_{3y} es , en donde X_2, Y_2 y Z_2 son: (a) N, N y O, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, N y O, respectivamente; (c) N, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y O, respectivamente; (e) N, N y S, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, N y S, respectivamente; (g) N, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (h)

$C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y S, respectivamente; (i) N, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, N y $N(R_{3b})$, respectivamente; (k) N, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $C(R_{3c})$ y $N(R_{3b})$, respectivamente.

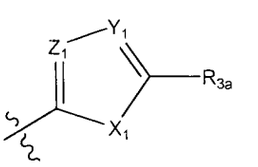
322. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 321, en donde R_3 es R_{3y} y X_2, Y_2 y Z_2 son (c) N, N y O, respectivamente.

323. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las



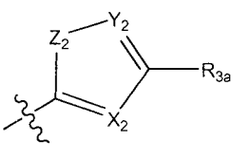
reivindicaciones 290-315, en donde R_{3z} es , en donde X_3, Y_3 y Z_3 son: (a) N, O y N, respectivamente; (b) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente; (c) N, O y $C(R_{3c})$, respectivamente; (d) $C(R_{3c})$, O y C, respectivamente; (e) N, S y N, respectivamente; (f) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (g) N, S y C, respectivamente; (h) $C(R_{3c})$, S y $C(R_{3c})$, respectivamente; (i) N, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (j) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y N, respectivamente; (k) N, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente; o (l) $C(R_{3c})$, $N(R_{3b})$ y $C(R_{3c})$, respectivamente.

324. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las



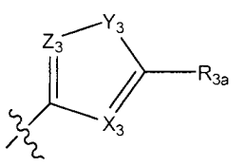
reivindicaciones 290-315, en donde R_{3x} es , en donde X_1, Y_1 y Z_1 son: (i) O, N y $C(R_{3c})$, respectivamente; (j) O, $C(R_{3c})$ y N, respectivamente; o (k) O, N y N respectivamente.

325. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones 290-315, en donde R_{3y} es , en donde X, Y y Z son: (c) N, N y O, respectivamente.

326. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones 290-315, en donde R_{3z} es , en donde X, Y y Z son: (a) $C(R_{3c})$, O y N, respectivamente, (b) $C(R_{3c})$, S y N, respectivamente; (c) N, O y N, respectivamente; (d) N, S y N, respectivamente; o (e) N, $N(R3_b)$ y N, respectivamente; y
R_{3a} es un arilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple o un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple.

327. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-326, en donde R_4 es H.

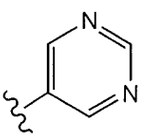
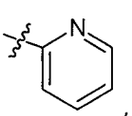
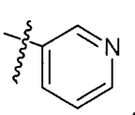
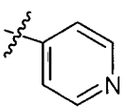
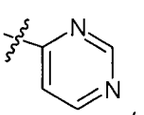
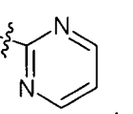
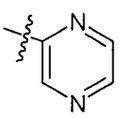
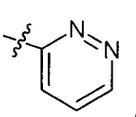
328. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-327, en donde R_6 es H.

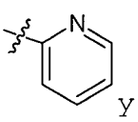
329. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-328, en donde R_7 es H.

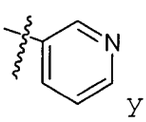
330. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-329, en donde R_8 es H.

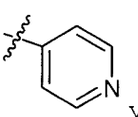
331. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-330, en donde R_4, R_6 y R_7 son H.

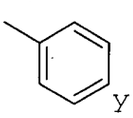
332. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-331, en donde R_{3a} está seleccionado de:








y

, y está opcionalmente sustituido.

333. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 332, en donde R_{3a} es

y está opcionalmente sustituido.

334. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 332, en donde R_{3a} es

y está opcionalmente sustituido.

335. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 332, en donde R_{3a} es

y está opcionalmente sustituido.

336. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 332, en donde R_{3a} es

y está opcionalmente sustituido.

337. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-331, en donde R_{3a} es una pirimidina

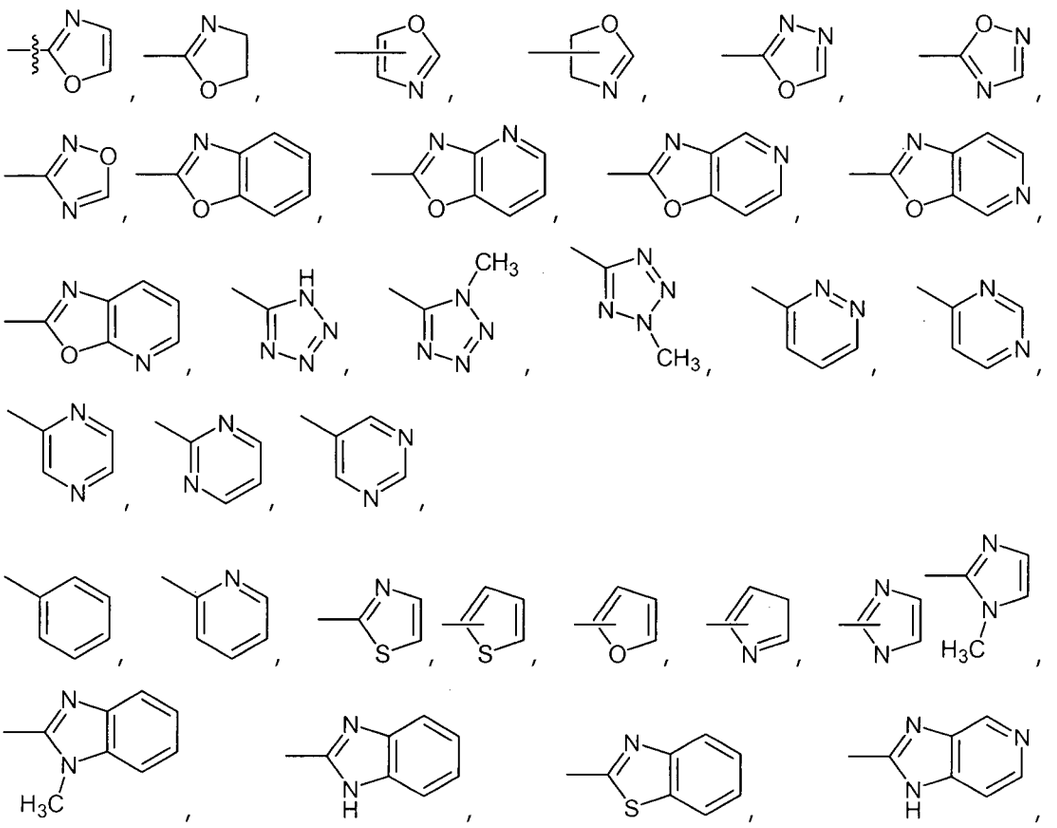
opcionalmente sustituida.

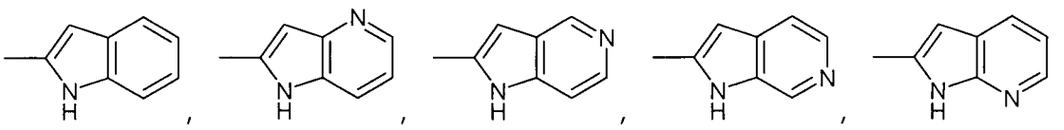
338. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-337, en donde R_{3a} es monosustituido o no sustituido.

339. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-338, en donde R_{3a} no es sustituido.

340. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-339, en donde R_{3a} es monosustituido.

341. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 291-331, en donde R_{3a} está seleccionado de:





y puede estar opcionalmente sustituido en una posición sustituible.

342. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-341, en donde R_{3b} está seleccionado de H y alquilo C_1-C_3.

343. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-342, en donde R_{3c} está seleccionado de H, halógeno y alquilo C_1-C_3.

344. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-343, en donde R_{3c} tomado con el carbono al que está unido y un átomo de anillo adyacente al átomo del anillo al que está unido, forma un heteroarilo.

345. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-344, en donde un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido y R_{1b} está seleccionado de H o metilo.

346. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-345, en donde R_4 es un heterociclo

opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

347. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-346, en donde R_5 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

348. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-347, en donde R_6 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

349. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-348, en donde R_7 es un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

350. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-349, en donde, R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

351. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-350, en donde R_8 es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

352. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-351, en donde R_9 es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

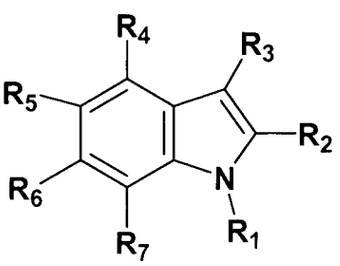
353. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 290-352, en donde R_{10} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

354. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-353, en donde R_{11} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

355. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-354, en donde R_{12} es heterociclo o heteroaromático que contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

356. Un compuesto que tiene la fórmula II:



Fórmula II

en donde R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo-$C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$, $-(CH_2)$n-carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$,

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo, $(CH_2)_n$fenilo.

en donde R_8 está seleccionado de H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

357. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 357, en donde:

R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$,

$-(CH_2)_nC(O)OR_8$, $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nO$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-carbociclo, $-(CH_2)_nS$-cicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)2$-carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$-carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo y $(CH_2)_nNCOCH_3$.

358. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 357, en donde:

R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$.

359. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 356 en donde:

R_2, R_3, R_4 y R_7 están seleccionados, de modo independiente, de: H, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$-arilo, $-C(O)N(H)$-arilo, $-OR_8$.

360. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-359, en donde:

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$.

361. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-360, en donde:

R_5 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$.

362. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-361, en donde:

R_6 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$.

363. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-362, en donde:

R_6 es H.

364. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-363, en donde:

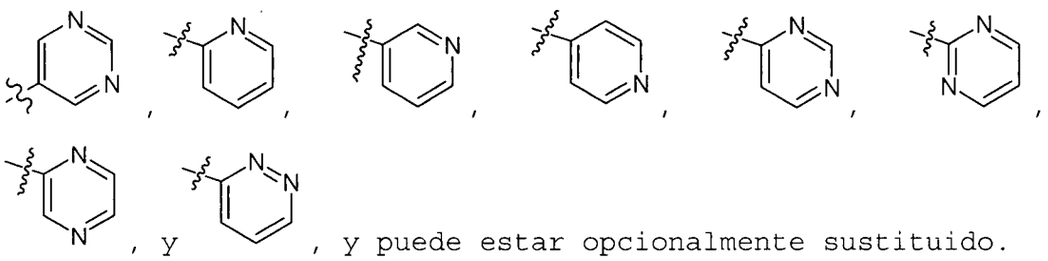
R_1 está seleccionado de: H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, $(CH_2)_n$carbociclo.

365. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-364, en donde:

R_1 es H.

366. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-365, en donde cualquier heteroarilo está

seleccionado de:



, y puede estar opcionalmente sustituido.

367. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-365, en donde el arilo o carbociclo es un fenilo.

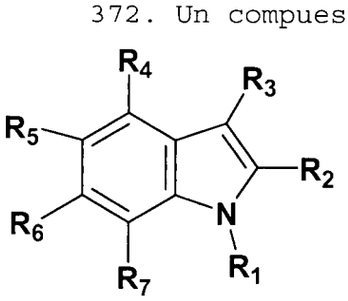
368. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-365, en donde cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

369. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-365, en donde cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

370. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-369, en donde cualquier alquilo C_1-C_6 es metilo o etilo.

371. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-370, en donde R_1 es (CH_2)fenilo.

372. Un compuesto que tiene la fórmula III:



Fórmula III

en donde R_2, R_3, R_4 y R_5 están seleccionados, de modo independiente, de: H, $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_nC(O)NO$, $-(CH_2)_nN(H)$arilo, $-C(O)N(H)$arilo, $-C(O)N(OH)$(alquilo C_1-C_6), $-C(O)N(H)(NH_2)$, $-NR_8$, $-N(H)OR_8$, $-(CH_2)_nC(O)OR_8$ $-S(CH_2)_nCO_2H$, $-N(CH_2)_nCO_2H$, $-ON(H)(CH_2)_nCO_2H$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$ $-(CH_2)_n$arilo, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(OH)$(arilo C_1-C_6), $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_n$Ocarbociclo, $-(CH_2)_n$Scarbociclo, $-(CH_2)_n$Scicloalquilo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nS(O)_2$carbociclo, $-(CH_2)_nN(H)$carbociclo, $(CH_2)_nNCOCH_3$-$(CH_2)_n$carbociclo, $-O(CH_2)_nCO_2H$, CN_5H, $(CH_2)_nCN_5H$, $B(OH)_2$, $(CH_2)_nN(OH)$,

R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo -C(O)R8, CO_2H, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$;

R_1 es H;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

en donde R_8 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo; y

y en donde cualquier alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo puede estar opcionalmente sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

373. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 372, en donde:

R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$, CO_2H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6.

374. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 372, en donde:

R_2, R_3, R_4, R_5 y R_8 están seleccionados, de modo independiente, de: H y $-OR_8$.

375. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-374, en donde R_6 está seleccionado de H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6.

376. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-374, en donde R_6 es H.

377. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-374, en donde:

R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo, OH, $-OR_8$, $-NR_8$, $-NOR_8$, $-NO_2$, $-SR_8$, $-SOR_8$, $-SO_2R_8$.

378. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

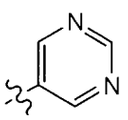
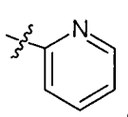
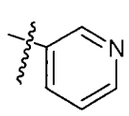
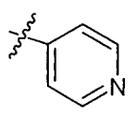
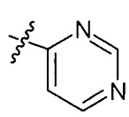
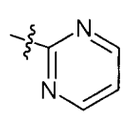
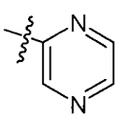
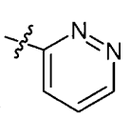
reivindicaciones 372-374, en donde:

R_7 es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6.

379. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-378, en donde:

R_7 es H.

380. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-379, en donde cualquier heteroarilo está seleccionado de:


, 
, 
, 
, 
, 
,

, y 
, y puede estar opcionalmente sustituido.

381. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-380, en donde cualquier arilo es un fenilo.

382. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-380, en donde cualquier heteroarilo contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

383. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-380, en donde cualquier heterociclo contiene 5 ó 6 átomos de anillo.

384. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 372-380, en donde cualquier alquilo C_1-C_6 es

metilo o etilo.

385. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-384 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

386. Un método para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-384 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

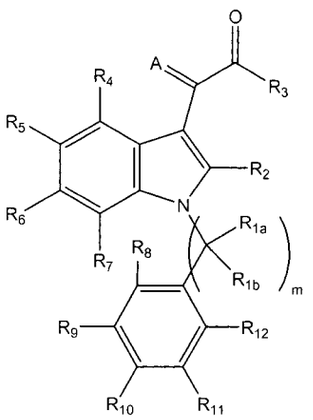
387. Un método para tratar un paciente que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-384 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 385.

388. Un método para tratar un paciente por un trastorno relacionado con FAAH, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 290-355.

389. El método de acuerdo con la reivindicación 388, en donde el trastorno es ansiedad o ansiedad.

390. Un método para tratar un paciente por un trastorno relacionado con DAO, que comprende administrar el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 356-384.

391. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde

A es O o $NOCH_3$;

cada R_{1a} y R_{1b} es, de modo independiente: H, halógeno, hidroxilo, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -NO2; o R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

m = 1, 2 ó 3;

R_2 es H, hidroxilo, $-NO_2$, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno;

R_3 es H, OH, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, $-OR_{3a}$, $-OR_{3b}$, $-SR_{3a}$, $-SR_{3b}$, $-N(R_{3a})(R_{3b})$, $-N(R_{3a})(R_{3a})$, $-N(R_{3b})(R_{3b})$, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{3a} es H o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o heteroarilo;

R_{3b} es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o heteroarilo;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 son, de modo independiente: H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5

opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o $-N(R_{2a})(R_{2B})$;

en donde cada R_{2a} y R_{2b} es, de modo independiente: H, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido o R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático;

y

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es, de modo independiente, H, -CN, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-N(R_{2a})(R_{2B})$, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un opcionalmente sustituido $-SO_2NH_2$, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o

carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

392. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es H.

393. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno.

394. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es un metilo opcionalmente sustituido.

395. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es halógeno.

396. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es F.

397. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es Cl.

398. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

399. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es metilo.

400. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 está seleccionado de alquilo C_1-C_3 opcionalmente

sustituido, Cl y CF_3.

401. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es metilo o etilo.

402. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_2 es Cl o metilo o etilo mono- o polifluorado.

403. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 391- 402, en donde m es uno.

404. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-402, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos H.

405. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-403, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos metilo.

406. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-403, en donde el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

407. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-403, en donde lo unido a un carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

408. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-402, en donde m es 1 y R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

409. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-403, en donde R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un heterociclo opcionalmente sustituido.

410. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-409, en donde R_9 y R_{11} son ambos H.

411. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-410, en donde R_4 es H.

412. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-411, en donde cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 está seleccionado, de modo independiente, de H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo y un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

413. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-412, en donde no más de cuatro de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

414. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-413, en donde no más de tres de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

415. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-414, en donde no más de dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

416. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-415, en donde sólo uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es distinto de H.

417. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-414, en donde R_{3a} es H.

418. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3a} es metilo o etilo.

419. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un arilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple o un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple.

420. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un arilo C_6 opcionalmente sustituido.

421. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de anillo.

422. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 átomos de anillo.

423. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

424. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es un morfolino

opcionalmente sustituido.

425. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es un arilo opcionalmente sustituido.

426. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

427. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un heteroarilo 6,5-fusionado.

428. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un heteroarilo que contiene 6 átomos del anillo de los cuales hasta dos son N.

429. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es $-N(R_{3a})(R_{3b})$, R_{3a} es H y R_{3b} es un heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos N.

430. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-429, en donde cualquier sustitución opcional está seleccionada, de modo independiente, de: halógeno, hidroxi, CN, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 sustituido con halógeno.

431. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-430, en donde R_{10} es Cl, un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi

opcionalmente sustituido con halógeno.

432. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-431, en donde R_7 es H.

433. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_3 es $-N(H)R_{3b}$.

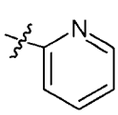
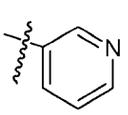
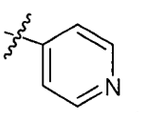
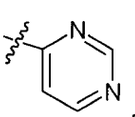
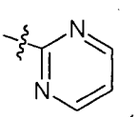
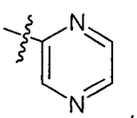
434. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-433, en donde R_5 es un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno.

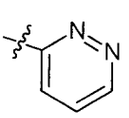
435. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-434, en donde al menos uno de R_4, R_6 y R_7 es H.

436. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-435, en donde al menos dos de R_4, R_6 y R_7 son H.

437. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-436, en donde R_4, R_6 y R_7 son H.

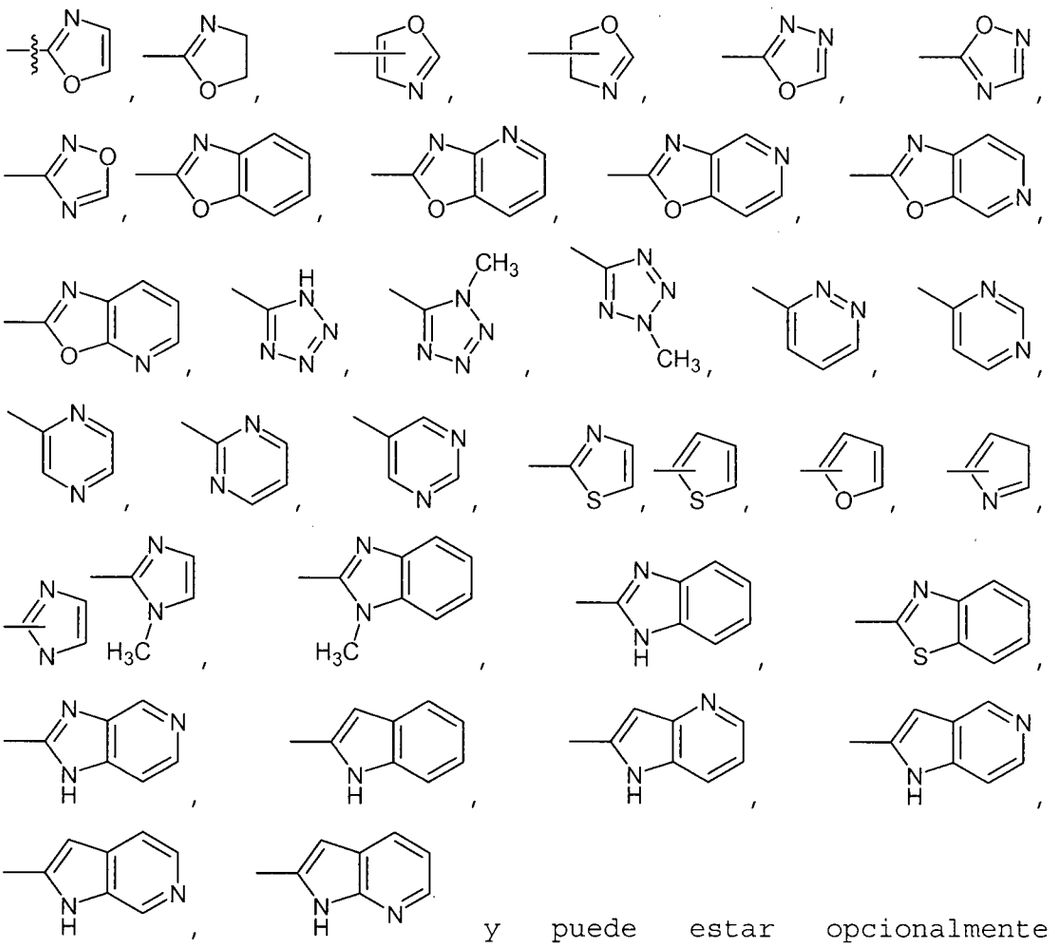
438. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_{3b} está seleccionado de:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,



y puede estar opcionalmente sustituido.

439. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 391, en donde R_{3b} está seleccionado de:



y puede estar opcionalmente sustituido.

440. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} está seleccionado de un grupo piridinilo opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido y un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

441. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido.

442. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido.

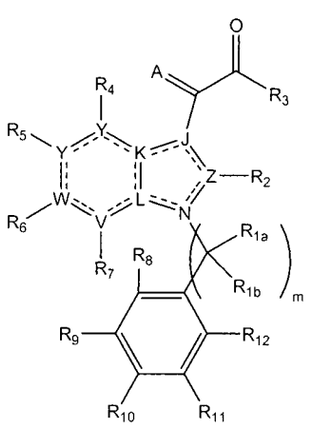
443. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-416, en donde R_{3b} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

444. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-443, en donde A es O.

445. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-444, en donde A es $NOCH_3$.

446. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 391-445, en donde R_3 es $-N(R_{3a})(R_{3b})$.

447. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

V, W, X, Y y Z son, de modo independiente, N o C

A es O o $NOCH_3$;



indica un enlace doble o simple;

cada R_{1a} y R_{1b} es, de modo independiente: H, halógeno, hidroxilo, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -NO2; o R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido; o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido;

m = 1, 2 ó 3;

R_2 es H, hidroxilo, $-NO_2$, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno;

R_3 es H, OH, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, $-OR_{3a}$, $-OR_{3b}$, $-SR_{3a}$, $-SR_{3b}$, $-N(R_{3a})(R_{3b})$, $-N(R_{3a})(R_{3a})$, $-N(R_{3b})(R_{3b})$, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{3a} es H o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o heteroarilo;

R_{3b} es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o un alquilo C_1 a C_{10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido o R_{3a} y R_{3b} tomados juntos con el N al que están unidos, pueden formar un heterociclo o heteroarilo;

cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 son, de modo independiente: H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, -CN, -C(O)OH, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, -C(O)H, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente

sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o $-N(R_{2a})(R_{2B})$;

en donde cada R_{2a} y R_{2b} es, de modo independiente: H, hidroxi, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido; un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido o R_{2a} y R_{2b} unidos al mismo nitrógeno, tomados juntos con ese nitrógeno, forman un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático;

y

cada uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es, de modo independiente, H, -CN, hidroxilo, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, un alquinilo C_2-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo, NO_2, un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido, $-N(R_{2a})(R_{2B})$, $-C(O)OH$, un $-SO_2CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2OH$ opcionalmente sustituido, $-C(O)H$, un $-C(O)CH_3$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)N(CH_3)_2$ opcionalmente sustituido, un $-C(O)NH_2$ opcionalmente sustituido, un $-SCH_3$ opcionalmente sustituido, un heterociclo opcionalmente sustituido o heteroaromático o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido o un R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido o carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido.

448. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es H.

449. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido o halógeno.

450. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es un metilo opcionalmente sustituido.

451. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es halógeno.

452. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es F.

453. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es Cl.

454. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

455. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es metilo.

456. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 está seleccionado de alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, Cl y CF_3.

457. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es metilo o etilo.

458. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 447, en donde R_2 es Cl o metilo o etilo mono- o polifluorado.

459. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 447-458, en donde m es uno.

460. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-459, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos H.

461. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-460, en donde R_{1a} y R_{1b} son ambos metilo.

462. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-460, en donde el R_{1a} unido al carbono directamente unido con el anillo que lleva R_8, tomado con R_8 y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

463. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-460, en donde lo unido a un carbono directamente unido con el anillo que lleva R_{12}, tomado con R_{12} y el carbono al que R_{1a} está unido, forma un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

464. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-458, en donde m es 1 y R_{1a} y R_{1b} tomados juntos con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

465. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-460, en donde R_{1a} y R_{1b} unidos con el mismo carbono, tomados juntos con ese carbono, forman un heterociclo opcionalmente sustituido.

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda
NOJ
RGT

PATENTE DE INVENCION

09/20352

TOMO: 4/4

466. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-465, en donde R_9 y R_{11} son ambos H.

467. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-466, en donde R_4 es H.

468. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-467, en donde cada uno de R_4, R_5, R_6 y R_7 está seleccionado, de modo independiente, de H, un halógeno, un alquilo C_1-C_5 opcionalmente sustituido, hidroxilo y un alcoxi C_1-C_5 opcionalmente sustituido.

469. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-468, en donde no más de cuatro de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

470. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-469, en donde no más de tres de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

471. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-470, en donde no más de dos de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} son distintos de H.

472. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-471, en donde sólo uno de R_8, R_9, R_{10}, R_{11} y R_{12} es distinto de H.

473. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3a} es H.

474. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 447-472, en donde R_{3a} es metilo o etilo.

475. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un arilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple o un heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene un anillo simple.

476. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un arilo C_6 opcionalmente sustituido.

477. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 6 átomos de anillo.

478. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 átomos de anillo.

479. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_3 un heteroarilo opcionalmente sustituido.

480. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_3 es un morfolino opcionalmente sustituido.

481. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_3 es un arilo opcionalmente sustituido.

482. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_3 es un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

483. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un heteroarilo 6,5-fusionado.

484. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472, en donde R_{3b} es un heteroarilo que contiene 6 átomos del anillo de los cuales hasta dos son N.

485. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-472 donde R_3 es $-N(R_{3a})(R_{3b})$, R_{3a} es H y R_{3b} es un heteroarilo de seis miembros que contiene uno o dos N.

486. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 447-485, en donde cualquier sustitución opcional está seleccionada, de modo independiente, de: halógeno, hidroxi, CN, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_3 sustituido con halógeno, alcoxi C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 sustituido con halógeno.

487. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-486, en donde R_{10} es Cl, un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno.

488. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-487, en donde R_7 es H.

489. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-488, en donde R_3 es $-N(H)R_{3b}$.

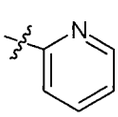
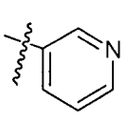
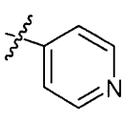
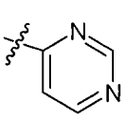
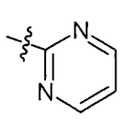
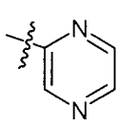
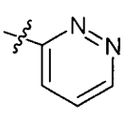
490. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-489, en donde R_5 es un metilo opcionalmente sustituido con halógeno o un metoxi opcionalmente sustituido con halógeno.

491. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-490, en donde al menos uno de R_4, R_6 y R_7 es H.

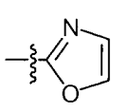
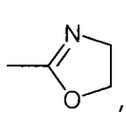
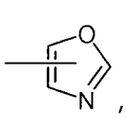
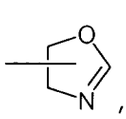
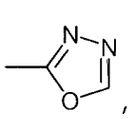
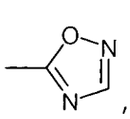
492. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-491, en donde al menos dos de R_4, R_6 y R_7 son H.

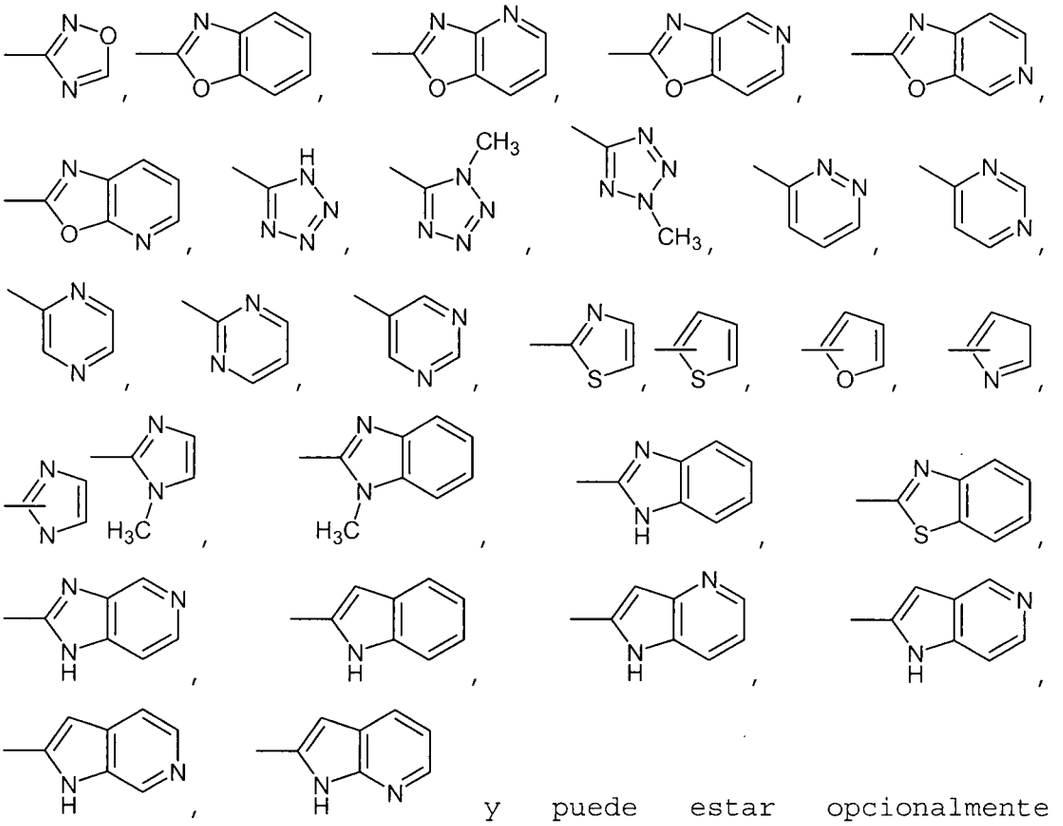
493. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-492, en donde R_4, R_6 y R_7 son H.

494. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 446, en donde R_{3b} está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

y puede estar opcionalmente sustituido.

495. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 446, en donde R_{3b} está seleccionado de:


,

,

,

,

,

,



y puede estar opcionalmente sustituido.

496. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-491, en donde R_{3b} está seleccionado de un grupo piridinilo opcionalmente sustituido, un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido y un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

497. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-491, en donde R_{3b} es un grupo piridinilo opcionalmente sustituido.

498. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-491, en donde R_{3b} es un grupo pirimidinilo opcionalmente sustituido.

499. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-491, en donde R_{3b} es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

500. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-499, en donde A es O.

501. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-499, en donde A es $NOCH_3$.

502. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 446-501, en donde R_3 es $-N(R_{3a})(R_{3b})$.

Fig. 1

Fila	Nombre IUPAC	COX–1 IC50 (µm)	COX–2 IC50 (µm)
1	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	3,3	0,29
2	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	5	0,2
3	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	3,22
4	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	6,3	0,32
5	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	16,3	0,41
6	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	27,3	0,23
7	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	35	0,2
8	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	85, 90	0,56 0,6
9	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10
10	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	2,8
11	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	>100	8,9
12	ácido [5–metoxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	>100	>22,2
13	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10%
14	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10%
15	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>100
16	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>100
17	ácido [1–(ciclohex–1–en–1–ilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	3,03
18	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	0,4
19	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	0,8

960

Fig. 2A

Tabla 2A. Ensayo de agonista CRTH2

Fila	Nombre IUPAC	Actividad agonista de CD11b a 10 µM (%)	Actividad agonista de CD11b a 1 µM (%)
1	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	91,5	100,7
2	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	104,1	98
3	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	35,9	45,1
4	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	43,8	40,4
5	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	48,6	35,9
6	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	35,7	30,1
7	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	44,8	28,0
8	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	30,1	11,9
9	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	49,7	61,5
10	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	44,8	39,9
11	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	93,0	129,4
12	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	32,2	26,1
13	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	46	43,5
14	ácido [4–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	55,3	46,8
15	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	46,8	65,4
16	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	35,3	16,2
17	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	34,2	19,3
control positivo	ácido (5E,9α,13E,15R)–9,15–dihidroxi–15–metil–11–oxoprosta–5,13–dien –1–oico	95,6	100

Fig. 2B
Tabla 2B. Ensayo de antagonista CRTH2

Fila	Nombre IUPAC	Actividad antagonista de CD11b a 10 µM (% de inhibición)
1	ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol)acético	92,4
2	ácido (1-benzoil-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	60,4
3	ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	96,1
4	ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	104,7
5	ácido [1-(2,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	91,2
6	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	51,7
7	ácido [1-(2,3-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	60,4
8	ácido [1-(2,3-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	75,2
9	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	82,5
10	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	91,2
11	ácido [1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	78,9
12	ácido [1-(3,4-difluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	89,8
13	ácido [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	96,1
14	ácido [1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	101,0
15	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	82,4
16	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	87,5
17	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	86,2
18	ácido [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	99,8
19	ácido [1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	77,6
20	ácido {1-[(4-clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	103,5
21	ácido {1-[(4-clorofenil)sulfonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	103,5
22	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético	83,8
23	ácido [1-(4-цианбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индол-3-ил]ацетико	48,0
24	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	91,2
25	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético	98,6
26	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	57,9
27	ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	8,2
28	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	46,6
29	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-[(trifluorometil)tio]benzoil]-1H-indol-3-il}acético	99,8
30	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(3-fenilprop-2-inoil)-1H-indol-3-il]acético	102,3
31	ácido [8-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(2-tienilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	73,9
32	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético	89,9
33	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético	89,9
34	ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(2-tienilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	54,2
35	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	37,0
36	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	94,9
37	ácido [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	39,4
38	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	80,1
39	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	80,1
40	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	86,2
41	ácido {6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	80,1
42	ácido [1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético	96,1
43	ácido {6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	89,9
44	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	72,7
45	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}acético	88,2
46	ácido {5-fluoro-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	94,9
47	ácido (1-benzoil-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	46,8
48	ácido (1-bencil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético	91,2
49	ácido [5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	98,6
50	ácido {8-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	46
51	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	48,0
control positivo	ácido 3-((3R)-3-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)propanoico	88,7, 88,3

Fig. 3

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX-1 IC50 (µm)	Ensayo de enzima purificada de COX-2 IC50 (µm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-1 IC50 (µm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-2 IC50 (µm)
1	ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético (control de antagonista de CRTH2)	>100	>100		
2	ácido (1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético (control de COX y FAAH)	0,13, 0,2, 0,1	0,11, 0,1, 0,15, 1,1	0,14, 0,14, 0,22, 0,22	0,25, 0,25, 0,2, 0,2
3	ácido 3-((3R)-3-{[(4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)propanoico (CRTH2	>100	>100		
4	ciclohexilcarbamato de 3'-(aminocarbonil)bifenil-3-ilo (control de FAAH)				
5	4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamida (control de COX)	>100	0,045	100	0,15
6	4-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-fenilfuran-2(5H)-ona (control de COX)	>100	3,2	39	0,24
7	4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida (control de COX)	15, 12	0,22, 0,17	11,3, 11,3, 12,2, 12,8	0,40, 0,40, 0,45, 0,42
8	ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-carboxílico (control de FAAH)				
9	ácido indol-2 carboxílico (control de DAO)				
10	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	16,8	0,4		
11	ácido (1-benzoil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	3	0,3		
12	ácido (1-benzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0,3	0,22		
13	ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
14	ácido (5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
15	ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
16	ácido [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	20,4	7,1		
17	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	50	4		
18	ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	8,5, 10, 9,4	0,15, 0,2, 0,20, 0,13	12,9	0,51
19	ácido [1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	60	>10		
20	ácido [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
21	ácido [1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0,6	0,4		
22	ácido [1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
23	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	0,8		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX-2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-2 IC50 (μm)
24	ácido {1-[(4-clorofenil)sulfonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100, >100	>10, >10		
25	ácido {1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	5	0,2		
26	ácido {1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100	2,8		
27	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético	0,1	>8		
28	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético	0,1	5,45		
29	2-[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)acetamida	>100	>10		
30	2-[1-{4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-(2-feniletil)acetamida			>100	>100
31	2-[1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]etanol	>100	4,81	90,93	1,8
32	[1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de etilo	12,9	11,48		
33	[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetato de etilo	36,9, >100	>50, >50		
34	N-{[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-2-il]acetil}glicinato de etilo	8,6	>10		
35	N-{[1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil}glicina			61,6	>100
36	"ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético"	>100	>10		
37	"ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético"	>100	>10		
38	ácido (1-benzoil-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	0,33, 0,26		
39	ácido (1-benzoil-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	10,5	0,35		
40	ácido (1-bencil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
41	ácido (1-bencil-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
42	ácido (6-cloro-1-{[(4-clorofenil)amino]carbonil}-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético				
43	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)tio]benzoil}-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
44	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)tio]bencil}-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
45	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-[(trifluorometil)tio]benzoil}-1H-indol-3-il)acético	>10, >100	>100, >10		
46	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-[(trifluorometil)tio]benzoil}-1H-indol-3-il)acético	>10	>10		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX-2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-2 IC50 (μm)
47	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-{4-[(trifluorometil)tio]bencil}-1H-indol-3-il)acético	100	>100		
48	ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
49	ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
50	ácido [1-{1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
51	ácido [1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100, >100, >10	>10, >100 >10		
52	ácido {1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>10, >100	>100, >10		
53	ácido [1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
54	ácido [1-(2,3-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
55	ácido [1-(2,3-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
56	ácido [1-(2,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	29,9	>10		
57	ácido [1-(2-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100			>100
58	ácido [1-(3,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
59	ácido [1-(3,4-difluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
60	ácido [1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
61	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
62	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
63	ácido [1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	21,1, 26,3	0,18, 0,16	60,9	0,67
64	ácido [1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	2,2	0,14		
65	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
66	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	24,6	>10		
67	ácido [1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
68	ácido [1-(4-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	10	>100		
69	ácido [1-(4-bromobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	<10			<10

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX-2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX-2 IC50 (μm)
70	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
71	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100, >100	1,3, 4,3	59,7	8
72	ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	30, 30, 31,5	0,5, 0,5, 0,23, 0,27, 0,15	28,8, 30,2	0,79, 0,60
73	ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	5, 2,3	1,5, 0,6		
74	ácido [1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
75	ácido [1-(4-cianobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	72	2,7		
76	ácido [1-(4-etilbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0,2	>10		
77	ácido [1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	14	0,9		
78	ácido [1-(4-ter-butilbencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
79	ácido [1-(bifenil-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
80	ácido (1-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				
81	ácido [1-(ciclohex-1-en-1-ilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	3,03		
82	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	3,22		
83	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	0,4		
84	ácido [3-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-1H-indol-1-il]acético				
85	ácido [4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>30		
86	ácido (4-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético	10	>100		>100
87	ácido [5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
88	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético	>100 HB	>10		
89	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(3-fenilprop-2-inoil)-1H-indol-3-il]acético	4,9	>10		
90	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(metilbenzoil)-1H-indol-3-il)acético	0,45	0,3		
91	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	>100	8,9		
92	ácido [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	31,9	>100		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
93	ácido [5–metoxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	>100	>22,2		
94	ácido [6–cloro–1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
95	ácido [6–cloro–1–(2,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
96	ácido [6–cloro–1–(2,8–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
97	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>10, >100	>10, >100		
98	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–6–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
99	ácido [6–cloro–1–(2–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	100	>100		
100	ácido [6–cloro–1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
101	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético	>10, 4,7	>100, >100		
102	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
103	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	10, 72,0	>10, >100		
104	ácido [6–cloro–1–(3–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
105	ácido [6–cloro–1–(3–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>10	>100		
106	ácido (6–cloro–1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
107	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	100, >100	>10, >100	>100	>100
108	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	1,7		
109	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	20,2, 18,8, 30, 47,7	0,31, 0,15, 3,3, 0,1	14	0,43
110	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético	>10	>100		>100
111	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
112	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	16,1, >100, >100, 30,4	>10, >100, >10, >100		
113	ácido [6–cloro–1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100			>100
114	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	0,21, 0,37		
115	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
116	ácido [6–cloro–1–(ciclohexilmetil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
117	ácido [6–cloro–5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
118	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(2–naftilmetil)–1H–indol–3–il]acético				
119	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–metilbencil)–1H–indol–3–il]acético	>10	>100		
120	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético				
121	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(quinolin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético	>10, >100	>100, >10		
122	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	0,18	26,6	0,63
123	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	8,2	0,13	3,1	0,36
124	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>10			>100
125	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	27,3	0,23	14,5	0,2
126	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético	3,6	0,27		
127	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	6,3	0,32		
128	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético	1	0,13		
129	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10		
130	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100, >10	>100, >100		
131	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	5,5	0,5		
132	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	85, 90	0,56, 0,6	36	0,86
133	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	35	0,2	7,1	0,48
134	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10		
135	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
136	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
137	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100 HB	>10		
138	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	45	0,25	67,43	0,63

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
139	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	4,9	0,56		
140	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	0,2	71	0,85
141	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	18,1	0,1	12,2	0,19
142	ácido {5–fluoro–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>10		
143	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	40		
144	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
145	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	25	>100		
146	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	0,2	21,5	0,6
147	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
148	ácido (6–cloro–1–[(4–clorofenoxi)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético				
149	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>10	>10		
150	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>10	>10		
151	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100, 71,3	>10, >100		
152	ácido (6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100	>10		
153	ácido {6–cloro–1–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>10	>100		
154	ácido {6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100, >100	0,28, 0,67	54,33	0,66
155	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
156	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
157	ácido {6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
158	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
159	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
160	ácido {6–cloro–5–metoxi–1–[4–(metoxicarbonil)bencil]–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
161	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[(2–metil–1,3–tiazol–4–il)metil]–1H–indol–3–il]acético	>100			>100

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
162	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
163	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometil)bencil}–1H–indol–3–il}acético	>10, 12,8, 4,5	>100, >100		
164	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metilsulfonil)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100		
165	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100	>100	>100
166	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	24,9, >10	>100, >100		>100
167	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>10	>10		
168	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	16,3	0,41		
169	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	0,3	0,36		
170	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>8		
171	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>8		
172	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	3,3	0,29		
173	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	0,2	0,06		
174	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>100, >100	0,59, 0,31, 0,4	41,8	0,35
175	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	76,2, 95	0,37 0,45	27,2	0,6
176	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de 2–(trimetilsilil)etilo	>100	>10		
177	[1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de 2–(trimetilsilil)etilo				
178	{1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–(fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de 2–(trimetilsilil)etilo				
179	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–piperidin–1–ilacetamida				
180	2–[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetamida	>100	>10		
181	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–etil–4–clorobenzoato	>100	>10		
182	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etilacetato	>100	>10		
183	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		
184	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
185	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		
186	ácido 3–[4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		
187	ácido 3–[6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		
188	ácido 3–[6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100		>100
189	ácido 4–{[3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il]metil}benzoico	<10	>10		
190	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de butilo	21,3	7,98		
191	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo	33	5,98		
192	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo	>100	>10	>100	>100
193	{6–cloro–1–[4–difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de etilo	>100	>10		
194	4–({[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}amino)butanoato de etilo	>100	>50		
195	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo	>100	>10		
196	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo			>100	>100
197	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de isopropilo	11	0,66		
198	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	15, 16	>10, >100		
199	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	30,1, 45,1	8,38, 18,53		
200	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	>100	>10		
201	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	>100, >100	>10, >100		
202	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}–b–alaninato de metilo	>100	>10		
203	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina	>100	>100		
204	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	5,3	8,41		
205	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	28	5,79		
206	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	>100	>10		
207	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo	>100	>50		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–1 IC50 (μm)	Ensayo de sangre entera humana de COX–2 IC50 (μm)
208	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butil	>100	>10		
209	{6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de sec–butil	>100	>10		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (nM)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (nM)	Actividad antagonista de CD11b a 10 µM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 µM (% de activación)
1	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de antagonista de CRTH2)		10		
2	ácido (1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de COX y FAAH)				
3	ácido 3–((3R)–3–{[(4–fluorofenil)sulfonil)amino)–1,2,3,4–tetrahidro–9H–carbazol–9–il)propanoico (CRTH2		49,0, 16,0, 2,5, 22	87	–12,5
4	ciclohexilcarbamato de 3'–(aminocarbonil)bifenil–3–ilo (control de FA-AH)				
5	4–(5–metil–3–fenilisoxazol–4–il)bencensulfonamida (control de COX)	>100, 000			
6	4–[4–(metilsulfonil)fenil]–3–fenilfuran–2(5H)–ona (control de COX)	>100, 000			
7	4–[5–(4–metilfenil)–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–1–il]bencensulfonamida (control de COX)				
8	ácido 5–benzoil–2,3–dihidro–1H–pirrolizin–1–carboxílico (control de FAAH)				
9	ácido indol–2–carboxílico (control de DAO)				
10	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				48,6
11	ácido (1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				
12	ácido (1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				
13	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100, 000	1007	92,4	–9,5
14	ácido (5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético				
15	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		226,0, 205,3	96,1	–2,6 2,8
16	ácido [1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		234	96,1	
17	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				104,1
18	ácido [1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
19	ácido [1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	agonista parcial a 100 µM			
20	ácido [1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		103,8	99,8	
21	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
22	ácido [1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			77,6	
23	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			51,7	0,9

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
24	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		2135,0, 70,96	103,5	–5,4
25	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		11	87,5	–0,4
26	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético				
27	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético		105,1	98,6	
28	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético		26,94	83,8	
29	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–hidroxietil)acetamida				
30	2–[1–{4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–feniletil)acetamida				
31	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etanol				
32	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo				
33	[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo				
34	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–2–il]acetil}glicinato de etilo				
35	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina				
36	"ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"			37	32,2, 46,8
37	"ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"				46
38	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético			46,8	29,1
39	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético			60,4	
40	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		166,0, 126,0	91,2	6 –9,5
41	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		20, 21,4		
42	ácido (6–cloro–1–{[(4–clorofenil)amino]carbonil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		114		
43	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		2300		
44	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		84		
45	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		54,0, 41,0, 29,0, 14,5	99,8	–10,5
46	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		98		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
47	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–{4–[(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		286		
48	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		734		
49	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético		2,0, 6,0		
50	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
51	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		38,0, 38,0, 10, 13		
52	ácido {1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		98		
53	ácido [1–(1,3–benzoxazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		151		
54	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			75,2	
55	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			60,4	
56	ácido [1–(2,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		177	91,2	9
57	ácido [1–(2–clorobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		187		
58	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		181,0, 120,4	104,7	–1,2 –9,5
59	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		151,9	89,9	–0,3
60	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			78,9	
61	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		647	91,2	–2,3
62	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100, 000	114	82,5	
63	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	26			
64	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
65	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		109,0, 47,0	92,4	0,8
66	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
67	ácido [1–(4–bromobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		396,0, 408,1	101	–7,4
68	ácido [1–(4–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		100		
69	ácido [1–(4–bromobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		50		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
70	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
71	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
72	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
73	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				91,5
74	ácido [1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético		113,0, 530,0	96,1	4,9 –0,3
75	ácido [1–(4–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			48	
76	ácido [1–(4–etilbenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
77	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
78	ácido [1–(4–ter–butilbencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		364		
79	ácido [1–(bifenil–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
80	ácido (1–(bifenil–4–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		126,0, 205,0		
81	ácido [1–(ciclohex–1–en–1–ilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
82	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
83	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		171	91,2	
84	ácido [3–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–1H–indol–1–il]acético		23, 95		
85	ácido [4–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	agonista parcial a 10 μM			55,3
86	ácido (4–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético		78		
87	ácido [5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético		>100, 23,02	98,6	1,9 –28,9
88	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(3–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético				
89	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(3–fenilprop–2–inoil)–1H–indol–3–il]acético		806,8	102,3	
90	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético				
91	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético			46,8	0,4
92	ácido [5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético	agonista parcial a 100 μM		39,4	3,2

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
93	ácido [5–metoxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético			6,2	0,4
94	ácido [6–cloro–1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		20, 95,0		
95	ácido [6–cloro–1–(2,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
96	ácido [6–cloro–1–(2,8–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		468,0, 722,0, 126,0		
97	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		80,0, 499,0		
98	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–6–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		97,0, 171		
99	ácido [6–cloro–1–(2–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		48,0, 38, 16,9		
100	ácido [6–cloro–1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		555		
101	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético		9,0, 13,0		
102	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético		26,0, 39 0		
103	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		9,0, 33,0, 7,7, 19,0		
104	ácido [6–cloro–1–(3–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		26,0, 47,0		
105	ácido [6–cloro–1–(3–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		32,0, 72,5		
106	ácido (6–cloro–1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		94		
107	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	20			
108	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
109	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	66			
110	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético		16,0, 31,0, 32,0, 33,0		
111	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		75,0, 37,0		
112	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		94,0, 32,7, 43,0, 40,0	94,9	6,3 –4,3
113	ácido [6–cloro–1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		agonista parcial a 10 μM		
114	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				35,3
115	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		52		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
116	ácido [6–cloro–1–(ciclohexilmetil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		106		
117	ácido [6–cloro–5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético		53,4		
118	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(2–naftilmetil)–1H–indol–3–il]acético				
119	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–metilbencil)–1H–indol–3–il]acético		16,0, 37,0		
120	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético		561		
121	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(quinolin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético		63,0, 212,0		
122	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	agonista parcial a 10 μM			
123	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
124	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		238		
125	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	>100, 000		54,2	2,1
126	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético				
127	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético			73,9	–0,4
128	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético				
129	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		384,0, 203,0	103,5	–9,5
130	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		278		
131	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		173	86,2	0,4
132	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100, 000	86		
133	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			57,9	23,2
134	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético		61,9	86,2	14,1 –1,3
135	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	agonista parcial a 100 μM	172,1	86,2	10,5, 4,9
136	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	>100, 000		80,1	13,9
137	ácido {1–{(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético				
138	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	agonista parcial a 10 μM			

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
139	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético				
140	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	787			
141	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	450			
142	ácido {5–fluoro–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		142,0, 49,0	94,9	0,5 –0,3
143	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				35,9
144	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
145	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				43,8
146	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	>1000			
147	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	agonista parcial a 100 μM		80,1	3,9
148	ácido (6–cloro–1–[(4–clorofenoxi)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		>10000		
149	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético		95		
150	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		1848		
151	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			48	34,2, 29,1
152	ácido (6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		321	72,7	8,9
153	ácido {6–cloro–1–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		393		
154	ácido {6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	1000			
155	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
156	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
157	ácido {6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
158	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				
159	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		112,1	89,9	–0,4 –2,3
160	ácido {6–cloro–5–metoxi–1–[4–(metoxicarbonil)bencil]–2–metil–1H–indol–3–il]acético		101,0, 128,0		
161	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[(2–metil–1,3–tiazol–4–il)metil]–1H–indol–3–il]acético		101		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
162	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		4,0, 6,0		
163	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometil)bencil}–1H–indol–3–il}acético		4,0, 9,0		
164	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metilsulfonil)bencil]–1H–indol–3–il}acético		1000		
165	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				46,8
166	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		102	80,1	6,3
167	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético		110		
168	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético		393,4	89,9	–0,4
169	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				
170	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				
171	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				
172	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético		466,1	89,9	3,8
173	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético				
174	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	~100			
175	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	478			
176	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de 2–(trimetilsilil)etilo				
177	[1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de 2–(trimetilsilil)etilo				
178	{1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–(fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de 2–(trimetilsilil)etilo				
179	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–piperidin–1–ilacetamida		>10000		
180	2–[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetamida				
181	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–etil–4–clorobenzoato				
182	acetato de 2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etilo				
183	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
184	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]propanoico				

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
185	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
186	ácido 3–[4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
187	ácido 3–[6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
188	ácido 3–[6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico		31,0, 175,0, 209,0, 176,0		
189	ácido 4–{[3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il]metil}benzoico		>10000		
190	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de butilo				
191	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo	>1000			
192	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo				
193	{6–cloro–1–[4–difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de etilo				
194	4–({[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}amino)butanoato de etilo				
195	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo				
196	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo				
197	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de isopropilo				
198	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	>1000			
199	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	>1000			
200	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo				
201	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo				
202	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}–b–alaninato de metilo				
203	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina				
204	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo				
205	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	>1000			
206	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo				
207	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo				

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista CD11B EC50 (нМ)	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нМ)	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM (% de inhibición)	Actividad agonista de CD11b a 10 μM (% de activación)
208	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo				
209	{6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de sec–butilo				

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
1	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de antagonista de CRTH2)			–21,3	
2	ácido (1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de COX y FAAH)	80,15, 77,08, 114 ± 55,5, 150 ± 82		–20,3	
3	ácido 3–((3R)–3–{[(4–fluorofenil)sulfonil)amino)–1,2,3,4–tetrahidro–9H–carbazol–9–il)propanoico (CRTH2		–7	–29	
4	ciclohexilcarbamato de 3'–(aminocarbonil)bifenil–3–ilo (control de FAAH)	0,05, 0,04 ± 0,01, 0,13 ± 0,04			
5	4–(5–metil–3–fenilisoxazol–4–il)bencensulfonamida (control de COX)	37,76, 23 ± 3, 21,7 ± 2, 32 ± 2, 33 ± 3		–19,3	
6	4–[4–(metilsulfonil)fenil]–3–fenilfuran–2(5H)–ona (control de COX)	>300 ± NA, 161 ± 34, 152,3 ± 49, 110,5 ± 9		–52,5	
7	4–[5–(4–metilfenil)–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–1–il]bencensulfonamida (control de COX)	36,25, 19,7, 47,7 ± 22,5, 89 ± 25,5		–10,2 –24,4	
8	ácido 5–benzoil–2,3–dihidro–1H–pirrolizin–1–carboxílico (control de FAAH)	63,7 ± 4,5, 106 ± 13, 86 ± 29			
9	ácido indol–2 carboxílico (control de DAO)			96	0,71, 0,62, 0,49
10	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		22,67	19,5	
11	ácido (1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		7,39	30	
12	ácido (1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		16,93	–2,4	
13	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		–19,63 –11,35	36,3 47,8	5,86
14	ácido (5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético			–28	
15	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		18,88	–9,9	
16	ácido [1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		15,17	–15,7	
17	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		17,39	–5,5	
18	ácido [1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	161 ± NA		22,4	
19	ácido [1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		20,8	40,3	2,56
20	ácido [1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		21	–19,6	
21	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		21,93	–40,9	
22	ácido [1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		18,2	–62,8	
23	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		21,71, 25,49	–15,8	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
24	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		15,0, 15,29	–16,7	
25	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		–13	–14,4	
26	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		21,58	–18,9	
27	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético		2,16	–24,2	
28	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético		16	–66,7	
29	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–hidroxietil)acetamida			–77,7	
30	2–[1–{4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–feniletil)acetamida	>300 ± NA		0,7	
31	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etanol	3,69		–59,9	
32	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo			–40,9	
33	[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo			–43,4	
34	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–2–il]acetil}glicinato de etilo	208 ± 31		–50,7	
35	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina	139 ± 8,5		–60,2	
36	"ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"		3,07, 18,55	23,5	
37	"ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"		15,32	–27,4	
38	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	106,5	30,86 –3,75	–34,4	
39	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		13,43	39,2	38,1
40	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		2,59	–8,3	
41	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético			5,8	
42	ácido (6–cloro–1–{[(4–clorofenil)amino]carbonil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			–3,25	
43	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético			–16,1	
44	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		21,54	–33	
45	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		–10	26,6	
46	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		15,59	–5,2	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
47	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–{4–[(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		26,26	–48	
48	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			2,99	
49	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético			–31,52	
50	ácido [1–{1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
51	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		25,69	–17,5	
52	ácido {1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–63,5	
53	ácido [1–(1,3–benzoxazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–12,92	
54	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		10,94	–1,9	
55	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		16,77, 31,08	–31,2	
56	ácido [1–(2,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		7,49, 25,9	0,3	
57	ácido [1–(2–clorobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			12,02	
58	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		16,87	21,7, 14,6	
59	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		8,38	28,6	
60	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		10,01	–52,4	
61	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		5,75	15,5	
62	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		7,76	–23	
63	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		14,07	0,9	
64	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		23,87	7	
65	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		18	36,7	2,92
66	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		29,09 –9,6	–16,8	
67	ácido [1–(4–bromobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		21,78	49,6	1,23
68	ácido [1–(4–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
69	ácido [1–(4–bromobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–19,09	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
70	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		21,05	0,9	
71	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		18,04	30,6, 38,3	46,84
72	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	59,39, 73 ± 18		19,5	
73	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	57 ± 11		4,0 –12,0	
74	ácido [1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético		4		
75	ácido [1–(4–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		1,07	–20,8	
76	ácido [1–(4–etilbenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	29,5	42,32, 42,22	–49,5	
77	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		7,89	32	
78	ácido [1–(4–ter–butilbencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–14,4	
79	ácido [1–(bifenil–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
80	ácido (1–(bifenil–4–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–51,13	
81	ácido [1–(ciclohex–1–en–1–ilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–2,55	–0,6	
82	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		20,23	–7,9	
83	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		10,44	–48,6	
84	ácido [3–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–1H–indol–1–il]acético			7,46	
85	ácido [4–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		13,04	–25,1	
86	ácido (4–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético			–27,64	
87	ácido [5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–8	–48,2	
88	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(3–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético		19,89	–27	
89	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(3–fenilprop–2–inoil)–1H–indol–3–il]acético		3,38	6,1	
90	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético		18,34	23,5, 3,3	
91	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético		7,28	23,3	
92	ácido [5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético	59	34,93, 6,4	–16,6	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
93	ácido [5–metoxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético		5,91, 25,18	–29,1	
94	ácido [6–cloro–1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–19,7	
95	ácido [6–cloro–1–(2,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–4,12	
96	ácido [6–cloro–1–(2,8–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–35,53	
97	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
98	ácido [6–cloro–1–(2–cloro–6–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
99	ácido [6–cloro–1–(2–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
100	ácido [6–cloro–1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–9,1	
101	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético			–1,27	
102	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético			8,94	
103	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–6,47	
104	ácido [6–cloro–1–(3–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–6,24	
105	ácido [6–cloro–1–(3–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–27	
106	ácido (6–cloro–1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			0,49	
107	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	36 ± NA, 11 ± NA		–16,3	
108	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	66,71		–29	
109	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	32,26, 62,3 ± 32,5, 27 ± 13, 60 ± 16,5		–75,5 –46,84	
110	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético			–10,37	
111	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			50,19	10,4, 7,65
112	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	78 ± NA, 97 ± NA	32	–61,6 –22,62	
113	ácido [6–cloro–1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			10,99	
114	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		18,41 –16,38	–5,8	
115	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			11,7	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (µm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO IC50 (µm)
116	ácido [6–cloro–1–(ciclohexilmetil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
117	ácido [6–cloro–5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético			–11,54	
118	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(2–naftilmetil)–1H–indol–3–il]acético			–11,5	
119	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–metilbencil)–1H–indol–3–il]acético			–23,87	
120	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético			–79,1	
121	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(quinolin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético			–50,6	
122	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–6,87	1,7	
123	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		6,34	16,7	
124	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético			18,17	
125	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético		7,62 –8,22	42,6	27,73, 27,37
126	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético			24,2	
127	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético		12,89	–4,7	
128	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético			–9,7	
129	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		4,75	–38,6	
130	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			–19,7	
131	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		3,12	39,3	13,93
132	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		13,98	25,9	
133	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		8,11, 14,01	–15,2	
134	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético		0	1,3	
135	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	125,0, 90,0	46,42	51,6	7,3, 4,95
136	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	51	28,98 –6,47	2,3	
137	ácido {1–{(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		8,95	–1,4	
138	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		–2,6	–3,7	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (µm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO IC50 (µm)
139	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		5,55	–56,8	
140	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	108 ± NA, 84 ± NA		0,3	
141	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	184,7, 135 ± NA, 157 ± NA		–13,4	
142	ácido {5–fluoro–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		7	–35,5	
143	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		17,46	15,9	
144	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		4,8	48,4	4,77, 4,77
145	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		21,06	–10,8	
146	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	179,2, 262 ± NA		–53,5	
147	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	44,5, 37,0	53,39	–21,9	
148	ácido (6–cloro–1–[(4–clorofenoxi)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			–63,3	
149	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético	28,0, 23,0	47,95	–25,6	
150	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		19,16	32,6	
151	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		5,08	–1,8	
152	ácido (6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		13,47	–1,4	
153	ácido {6–cloro–1–[(6–cloropiridin–3–il)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético			6,17 –37,93	
154	ácido {6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	139,7, 99 ± NA, 118 ± NA		–73,3	
155	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
156	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
157	ácido {6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
158	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		–0,94	20,2	
159	ácido {6–cloro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		4,14	41,2	18,75, 18,75
160	ácido {6–cloro–5–metoxi–1–[4–(metoxicarbonil)bencil]–2–metil–1H–indol–3–il]acético				
161	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[(2–metil–1,3–tiazol–4–il)metil]–1H–indol–3–il]acético			–14,81	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
162	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético			–10,21	
163	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometil)bencil}–1H–indol–3–il}acético			2,04	
164	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metilsulfonil)bencil]–1H–indol–3–il}acético			–10,69	
165	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético			–26,6	
166	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		13,89	–17,4	
167	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético				
168	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético		2,81 –8,18	12	
169	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		–2,59	35,7	83,31
170	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		18,83	24,4	
171	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		18,58	–30,2	
172	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético		17,12	–18,8	
173	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		6,94	–12,4	
174	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	89,14, 102 ± NA, 97 ± NA		–84,3	
175	{6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético	86,89, 117 ± NA		–50,9	
176	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de 2–(trimetilsilil)etilo			–25,8	
177	[1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de 2–(trimetilsilil)etilo			–48,4	
178	{1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–(fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de 2–(trimetilsilil)etilo			–61,6	
179	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–piperidin–1–ilacetamida			–62,1	
180	2–[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetamida			–32,2	
181	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–etil–4–clorobenzoato	132,4		–48,7	
182	acetato de 2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etilo	0,97		–68,2	
183	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
184	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]propanoico				

990

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de DAO IC50 (μm)
185	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
186	ácido 3–[4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
187	ácido 3–[6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico				
188	ácido 3–[6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico			–29,07	
189	ácido 4–{[3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il]metil}benzoico				
190	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de butilo			–18,8	
191	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo			–24,4	
192	{6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo	56,3, 18,5 ± 113, 19,9 ± 34		–38,2	
193	{6–cloro–1–[4–difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de etilo	76,79			
194	4–({[1–{4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}amino)butanoato de etilo	2 ± 1,85		–2,5	
195	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo	43,97, 46 ±17		1,1	
196	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo		–5,48	–29,6	
197	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de isopropilo			10,3	
198	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo				
199	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	4,84, 1,6 ± 0,2		–8,3	
200	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	0,66 ± 0,13		–25,2	
201	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo	5,51, 5,4 ± 3, 12,6 ± 5,75, 4,2 ± 1,3		–12,8	
202	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}–b–alaninato de metilo			–6	
203	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina		–18,7	–38,1	
204	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo			–26,2	
205	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo			–1,2	
206	{6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	36,46			
207	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo			–0,4	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH IC50 (µm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 µM	Ensayo de DAO IC50 (µm)
208	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo	88,6		–19,4 –2,7	
209	{6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de sec–butilo			–28,5	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
1	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de antagonista de CRTH2)		0
2	ácido (1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético (control de COX y FAAH)		
3	ácido 3–((3R)–3–{[(4–fluorofenil)sulfonil)amino)–1,2,3,4–tetrahidro–9H–carbazol–9–il)propanoico (CRTH2	0, 0,2	29,21
4	ciclohexilcarbamato de 3'–(aminocarbonil)bifenil–3–ilo (control de FAAH)		
5	4–(5–metil–3–fenilisoxazol–4–il)bencensulfonamida (control de COX)		
6	4–[4–(metilsulfonil)fenil]–3–fenilfuran–2(5H)–ona (control de COX)		
7	4–[5–(4–metilfenil)–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–1–il]bencensulfonamida (control de COX)		
8	ácido 5–benzoil–2,3–dihidro–1H–pirrolizin–1–carboxílico (control de FAAH)		
9	ácido indol–2 carboxílico (control de DAO)		
10	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
11	ácido (1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		
12	ácido (1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		
13	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	20
14	ácido (5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		
15	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	9,56
16	ácido [1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	13,85
17	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
18	ácido [1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
19	ácido [1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
20	ácido [1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	0
21	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
22	ácido [1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	19,5
23	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
24	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0, 0	27,53
25	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		1
26	ácido {1–[(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		
27	ácido {5–hidroxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético	0,0	11,93
28	ácido {5–metoxi–2–metil–1–[(2E)–3–fenilprop–2–enoil]–1H–indol–3–il}acético	0,5	0
29	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–hidroxietil)acetamida		
30	2–[1–{4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–(2–feniletil)acetamida		
31	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etanol		
32	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo		
33	[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo		
34	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–2–il]acetil}glicinato de etilo		
35	N–{[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina		
36	"ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"	0	
37	"ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético"		
38	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	
39	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0
40	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	7,54
41	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	39,59
42	ácido (6–cloro–1–{[(4–clorofenil)amino]carbonil}–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		
43	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		
44	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		
45	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético	0, 3,2	10,97
46	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–[(trifluorometil)tio]benzoil}–1H–indol–3–il)acético		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
47	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–{4–[(trifluorometil)tio]bencil}–1H–indol–3–il)acético		
48	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
49	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético	0	19,5
50	ácido [1–{1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
51	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	1,6	0
52	ácido {1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
53	ácido [1–(1,3–benzoxazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
54	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	14,2
55	ácido [1–(2,3–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	20,5
56	ácido [1–(2,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	11,99
57	ácido [1–(2–clorobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
58	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	0
59	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	0
60	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	14,6
61	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	8,5
62	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	20,33
63	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
64	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
65	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0	18,84
66	ácido [1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
67	ácido [1–(4–bromobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0,0	0
68	ácido [1–(4–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
69	ácido [1–(4–bromobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
70	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
71	ácido [1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
72	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
73	ácido [1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
74	ácido [1–{4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0,2	6,44
75	ácido [1–(4–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	
76	ácido [1–(4–etilbenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
77	ácido [1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
78	ácido [1–{4–ter–butilbencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
79	ácido [1–(bifenil–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
80	ácido (1–(bifenil–4–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
81	ácido [1–(ciclohex–1–en–1–ilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
82	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
83	ácido [1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	0
84	ácido [3–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–1H–indol–1–il]acético		
85	ácido [4–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
86	ácido (4–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético		
87	ácido [5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0, 0,7	0
88	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(3–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético		
89	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(3–fenilprop–2–inoil)–1H–indol–3–il]acético	0,0	15,1
90	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético		
91	ácido [5–hidroxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	0	
92	ácido [5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético	0	

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP-1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP-1 – % de respuesta máxima
93	ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	0	
94	ácido [6-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
95	ácido [6-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
96	ácido [6-cloro-1-(2,8-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
97	ácido [6-cloro-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
98	ácido [6-cloro-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
99	ácido [6-cloro-1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	6,6, 0	48,3
100	ácido [6-cloro-1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
101	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético	0	23,4
102	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0	
103	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0,1, 0	54,74
104	ácido [6-cloro-1-(3-cianobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0	
105	ácido [6-cloro-1-(3-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
106	ácido (6-cloro-1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
107	ácido (6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
108	ácido (6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
109	ácido [6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
110	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético	2,8	19,74
111	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
112	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0, 0	0
113	ácido [6-cloro-1-(4-clorofenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
114	ácido [6-cloro-1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
115	ácido [6-cloro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
116	ácido [6–cloro–1–(ciclohexilmetil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
117	ácido [6–cloro–5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
118	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(2–naftilmetil)–1H–indol–3–il]acético		
119	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–metilbencil)–1H–indol–3–il]acético	0	
120	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético		
121	ácido [6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(quinolin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il]acético		
122	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
123	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
124	ácido [6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		
125	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	0	0
126	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético		
127	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	0	5,5
128	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético		
129	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0, 0	0
130	ácido {1–[(4–clorofenil)sulfonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		
131	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0	0
132	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0	
133	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		
134	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético		19,24
135	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0	0
136	ácido {1–[(5–cloro–2–tienil)metil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético	0	26,3
137	ácido {1–{(6–cloropiridin–3–il)carbonil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		
138	ácido {1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il}acético		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP-1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP-1 – % de respuesta máxima
139	ácido {1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
140	ácido {1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
141	ácido {1-[4-(difluorometoxi)benzoil]-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
142	ácido {5-fluoro-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	0, 8,8	0
143	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		
144	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético		7,7
145	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		
146	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		
147	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	0	10,5
148	ácido (6-cloro-1-[(4-clorofenoxi)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
149	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
150	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
151	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	0	
152	ácido (6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	25	
153	ácido {6-cloro-1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
154	ácido {6-cloro-1-[4-(difluorometoxi)benzoil}-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		
155	ácido {6-cloro-2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético		
156	ácido {6-cloro-2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-3-il}acético		
157	ácido {6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético		
158	ácido {6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		
159	ácido {6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético	0	0
160	ácido {6-cloro-5-metoxi-1-[4-(metoxicarbonil)bencil]-2-metil-1H-indol-3-il]acético		
161	ácido {6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-indol-3-il]acético		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
162	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	0	27,5
163	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometil)bencil}–1H–indol–3–il}acético	0	17,2
164	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metilsulfonil)bencil]–1H–indol–3–il}acético		
165	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
166	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	0	19
167	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético		
168	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	0	0
169	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
170	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
171	ácido {6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
172	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[(5–metil–2–tienil)carbonil]–1H–indol–3–il}acético	0	
173	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(metiltio)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
174	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometoxi)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
175	ácido {6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[4–(trifluorometil)benzoil]–1H–indol–3–il}acético		
176	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de 2–(trimetilsilil)etilo		
177	[1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de 2–(trimetilsilil)etilo		
178	{1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–6–(fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de 2–(trimetilsilil)etilo		
179	2–[1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–N–piperidin–1–ilacetamida		
180	2–[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetamida		
181	2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]–etil–4–clorobenzoato		
182	acetato de 2–[1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]etilo		
183	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico		
184	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]propanoico		

1000

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
185	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico		
186	ácido 3–[4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico		
187	ácido 3–[6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico		
188	ácido 3–[6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	0	0
189	ácido 4–{[3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il]metil}benzoico		
190	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de butilo		
191	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo		
192	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de etilo		
193	{6–cloro–1–[4–difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de etilo		
194	4–({[1–{4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}amino)butanoato de etilo		
195	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo		
196	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicinato de etilo		
197	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de isopropilo		
198	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo		
199	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo		
200	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo		
201	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de metilo		
202	N–{[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}–b–alaninato de metilo		
203	N–{[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetil}glicina		
204	[1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo		
205	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo		
206	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo		
207	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo		

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de agonista DP–1 – % de respuesta máxima	Ensayo de antagonista DP–1 – % de respuesta máxima
208	[6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de sec–butilo		
209	{6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de sec–butilo		

Fig. 4

Fila	Nombre IUPAC	Inhibición en porcentaje de la actividad de DAO a 10 µM	DAO IC50 (µm)
1	ácido 1H–indol–2 carboxílico (control positivo)	96	0,71, 0,62, 0,49
2	ácido (1–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acético	–36,3	
3	ácido (2E)–3–{1H–indol–3–il)acrílico	6,4	
4	ácido (3S)–2,3,4,9–tetrahidro–1H–b–carbolin–3–carboxílico	–2,96	
5	ácido (5–bromo–1H–indol–3–il)acético	4,1	
6	ácido (5–metoxi–1H–indol–3–il)acético	–40,2	
7	1–(fenilsulfonil)–1H–indol–3–carbaldehído	–2,2	
8	clorhidrato de ácido 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolin–3–carboxílico	–12,17	
9	ácido 1H–bencimidazol–2–sulfónico	–48,7, 15,25	
10	ácido 1H–indol–3–carboxílico	–13,2	
11	ácido 1H–indol–5–carboxílico	–9,7	
12	ácido 1H–indol–6–carboxílico	–6,7	
13	ácido 1H–pirrol–2–carboxílico	71,09	1,26, 1,26
14	ácido 1–metil–1H–indol–2–carboxílico	–2,3	
15	ácido 2–hidroxi–3–(1H–indol–3–il)propanoico	–6,62	
16	ácido Z–hidroxi–3–metilisovalina	–42,21	
17	ácido 3–(1H–bencimidazol–2–il)propanoico	–12,21	
18	ácido 5–cloro–1H–indol–2–carboxílico	66,6, 54,54,74,28	5,6, 5,6
19	ácido 5–fluoro–1H–indol–2–carboxílico	93,5, 72,9	0,38 0,38
20	ácido 5–hidroxi–1H–indol–2–carboxílico	60,5	1,07, 1,07
21	ácido 5–hidroxi–1H–indol–3–carboxílico	58,7	4,5, 0,93
22	ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico	11,5	
23	ácido 5–fenil–2–furoico	–8,71	
24	a–(hidroximetil)–D–tirosina	–12,18	
25	a–(hidroximetil)fenilalanina	–17,2	
26	2–metil–1H–indol–3–carboxilato de etilo	–6,8	
27	ácido indolin–2 carboxílico	37,34	2,87, 2,87
28	1H–indol–3–carboxilato de metilo	–2,3	
29	4,6–dimetoxi–1H–indol–2–carboxilato de metilo	0,1	
30	4–metoxi–1H–indol–2–carboxilato de metilo	–6	
31	6–metoxi–1H–indol–2–carboxilato de metilo	–8,2	
32	ácido piperidin–2–carboxílico	–13,3	
33	prolina	–16,17	
34	ácido piridin–2 carboxílico	–6,48	

Fig. 5

Fila	Nombre IUPAC	Ensayo de enzima purificada de COX–1 IC50(μm)	Ensayo de enzima purificada de COX–2 IC50 (μm)	Ensayo de homogenato de cerebro humano de FAAH Porcentaje de inhibición a 10 μM	Ensayo de antagonista CD11B IC50 (нM)	Ensayo de DAO Porcentaje de inhibición a 10 μM
1	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il](oxo)acético	>100	>100		> 1 μM	
2	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100	7,8	3,4	
3	ácido [6–cloro–1–(2,3–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		37	
4	ácido [6–cloro–1–(3,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		4	
5	ácido {5–(fluoro–1–{3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–2–il}(oxo)acético	>100	>100		1076	
6	ácido {5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}(oxo)acético				434	
7	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il}acético	>100	>100, >100	10,9	2,4, 3,0	2,2
8	ácido {6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>100	>100	14,3	8	9,1
9	ácido {6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–[(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético	>10, 100	>100, >100	–0,6	3,5	
10	ácido {6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–[(trifluorometil)bencil]–1H–indol–3–il}acético	100	>100		10	
11	ácido {6–fluoro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acético		>100		<0,1	
12	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometil)bencil}–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		12	
13	ácido 1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–carboxílico	>100	>100	31,5	> 1 μM	
14	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100	2,8	29	–8
15	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100	–1,4	249	–0,9
16	ácido 3–[1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100	14,6	194	9,6
17	ácido 3–[4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100	16,1	57	5,1
18	ácido 3–[6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]propanoico	>100	>100	11,9	39	14,8

Fig. 6

Fila	Compuesto	Enzima de COX–1 IC50 (μM)	Enzima de COX–2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–2 IC50 (μM)
1	control–celebrex	15,12	0,22, 0,17	12,08 ± 0,75 (n=5)	0,42 ± 0,02 (n=5)
2	control–rofecoxib	>100	3,2	39	0,24
3	control–valdecoxib	>100	0,04	100	0,15
4	ácido (1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	3	0,3		
5	ácido (1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0,3	0,22		
6	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	0,33, 0,26		
7	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	10,5	0,35		
8	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
9	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	>10		
10	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
11	ácido (2E)–3–{5–cloro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acrílico	>100	>100		
12	ácido (2E)–3–{5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acrílico		>100		
13	ácido (2E)–3–{5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il}acrílico	>100	>100		
14	ácido (5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
15	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
16	ácido (5–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
17	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	>100, >10	>10, >100		
18	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il]acético	>10	>10		
19	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	100	>100		
20	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acético	>100	>100		
21	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
22	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	>100		
23	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100, >10, >100	>10, >10, >100		
24	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>10, >100	>100, >10		
25	ácido (1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1–1H–indol–3–il)acético	>100	>10		

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
26	ácido (1-(2,3-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
27	ácido (1-(2,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	29,9 HB	>10		
28	ácido [1-(2-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100			>100
29	ácido (1-(3,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
30	ácido (1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
31	ácido (1-(3,4-difluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
32	ácido (1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
33	ácido [1-(3-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>10	>100, >100		
34	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
35	ácido [1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
36	ácido [1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	21,1, 26,3	0,18, 0,16	60,9	0,67
37	ácido [1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	2,2	0,14		
38	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
39	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	24,6	>10		
40	ácido [1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
41	ácido [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	20,4	7,1		
42	ácido [1-(4-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	10	>100		
43	ácido [1-(4-bromobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	<10			<10
44	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
45	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100, >100	1,3, 4,3	59,7	8
46	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	50	4		
47	ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	9,3 ± 0,87 (n=6)	0,19 ± 0,04 (n=6)	12,9	0,51
48	ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	30,1 ± 3,3 (n=5)	0,33 ± 0,02 (n=5)	30,2, 28,8	0,60, 0,79
49	ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	5, 2,3	1,5, 0,6		
50	ácido [1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
51	ácido [1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	60	>10		
52	ácido [1-(4-cianobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	72	2,7		
53	ácido [1-(4-etilbenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0,2	>10		
54	ácido [1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	14	0,9		
55	ácido [1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	0,6	0,4		
56	ácido [1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
57	ácido [1-(ciclohex-1-en-1-ilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	3,03		
58	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	3,22		
59	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	0,8		
60	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	0,4		
61	ácido [4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>30		
62	ácido [4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético	10	>100		>100
63	ácido [5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
64	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético	>100	>10		
65	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(3-fenilprop-2-inoil)-1H-indol-3-il]acético	4,9	>10		
66	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]acético	0,45	0,3		
67	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	>100	8,9		
68	ácido [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	31,9	>100		
69	ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	>100	>22,2		
70	ácido [6-cloro-1-(2,3-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
71	ácido [6-cloro-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>10, >100	>10, >100		
72	ácido [6-cloro-1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	100	>100		
73	ácido [6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético		>100		
74	ácido [6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	>100	>100		
75	ácido [6-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	100	>100		

Fila	Compuesto	Enzima de COX–1 IC50 (μM)	Enzima de COX–2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–2 IC50 (μM)
76	ácido [6–cloro–1–(3,5–dimetilbencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>10, >10, 10	>100, >100, >100		
77	ácido [6–cloro–1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
78	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético	>10, 4,7	>100, >100		
79	ácido [6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	10, 72,0	>10, >100		
80	ácido [6–cloro–1–(3–cianobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
81	ácido [6–cloro–1–(3–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>10	>100		
82	ácido [6–cloro–1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
83	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il]acético	100, >100	>10, >100	>100	>100
84	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	1,7		
85	ácido [6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	31,78 ± 11,30 (n=11)	1,16 ± 1,67 (n=11)	14	0,43
86	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il]acético	>10	>100		>100
87	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	16,1, >100, 30,4, <10	>10, >100		
88	ácido [6–cloro–1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100			>100
89	ácido [6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	0,21, 0,37		
90	ácido [6–cloro–1–(ciclohexilmetil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100	>100		
91	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–metilbencil]–1H–indol–3–il}acético	>10	>100		
92	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–nitrobencil]–1H–indol–3–il}acético	>10, >100	>100, >100		
93	ácido {6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[quinolin–2–ilmetil]–1H–indol–3–il}acético	>10, >100	>100, >10		
94	ácido (6–fluoro–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100	0,18	26,6	0,63
95	ácido (6–fluoro–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	8,2	0,13	3,1	0,36
96	ácido (6–fluoro–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>10			>100
97	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	27,3	0,23	14,5	0,2
98	ácido [6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético	3,6	0,27		
99	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il]acético	6,3	0,32		
100	ácido [6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il]acético	1	0,13		

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
101	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
102	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100, >100	>10, >10		
103	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100, >10	>100, >100		
104	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	5,5	0,5		
105	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	5	0,2		
106	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	85,90	0,56, 0,6	36	0,86
107	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	35	0,2	7,1	0,48
108	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
109	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
110	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
111	ácido {1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100	>10		
112	ácido {1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100	2,8		
113	ácido (1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	100	>100		
114	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	45	0,25	67,43	0,63
115	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	4,9	0,56		
116	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	0,2	71	0,85
117	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	18,1	0,1	12,2	0,19
118	ácido (2-cloro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
119	ácido (2-cloro-3-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-1-il)acético	>100	>100		
120	ácido (2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
121	ácido (2-oxo-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
122	ácido (4,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
123	ácido (5,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	100, 100, 23	>100, >100, 100		
124	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
125	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	100	>100		

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
126	ácido (5-fluoro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-2-il)(oxo)acético	>100	>100		
127	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
128	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>10		
129	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético	0,1	>8		
130	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	>100	40		
131	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
132	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	25	>100		
133	ácido (5-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
134	ácido (5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il)acético	0,1	5,45		
135	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		>100		
136	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	>100	0,2	21,5	0,6
137	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
138	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	16,8	0,4		
139	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>10	>10		
140	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>10	>10		
141	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100, 71,3	>10, >100		
142	ácido {6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético	>100	>10		
143	ácido (6-cloro-1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>10	>100		
144	ácido (6-cloro-1-(3-(difluorometoxi)bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
145	ácido (6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100, >100	0,28, 0,67	54,33	0,66
146	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100, >100		
147	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
148	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>10, 100	>100, >100		
149	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	100	>100		
150	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		

1000

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
151	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
152	ácido (6-cloro-5-metoxi-1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
153	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)acético	>100			>100
154	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
155	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>10, 12,8, 4,5	>100, >100		
156	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100		
157	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	>100	>100	>100	>100
158	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	24,9, >10	>100, >100		>100
159	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	>10	>10		
160	ácido (6-fluoro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	100, 100	>100, >100, >100		
161	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético	16,3	0,41		
162	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	>100	>10		
163	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(metiltio)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	0,3	0,36		
164	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	>100	>8		
165	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	>100	>8		
166	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético	3,3	0,29		
167	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[3-(trifluorometil)-bencil]-1H-indol-3-il}acético	>100	>100		
168	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	>100	>10		
169	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(metiltio)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	0,2	0,06		
170	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)-benzoil]-1H-indol-3-il}acético	>100, >100, >100	0,4, 0,59, 0,31	41,8	0,35
171	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)-benzoil]-1H-indol-3-il}acético	95, 76,2	0,45, 0,37	27,2	0,6
172	ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	>100	>100		
173	2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)acetamida	>100	>10		
174	2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-feniletil)acetamida			>100	>100
175	2-(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	>100	>10		

Fila	Compuesto	Enzima de COX-1 IC50 (μM)	Enzima de COX-2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX-2 IC50 (μM)
176	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etanol	>100	4,81	90,93	1,8
177	4-clorobenzoato de 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etilo	>100	>10		
178	acetato de 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)etilo	>100	>10		
179	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		
180	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		
181	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		
182	ácido 3-[4,6-dicloro-1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		
183	ácido 3-[6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		
184	ácido 3-[6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico	>100	>100		>100
185	ácido 4-((3-(carboximetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-1-il)metil)benzoico	<10	>10		
186	5-fluoro-2-metil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-carbaldehído		>100		
187	6-cloro-2,3-dimetil-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-acetato de etilo	>100	>100		
188	(1-(4-clorobenzoil)5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de butilo	21,3	7,98		
189	control-indometacina	0,13 ± 0,04 (n=5)	0,51 ± 0,54 (n=5)	0,14, 0,14, 0,22, 0,22	0,25, 0,25, 0,2, 0,2
190	(1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo	12,9	11,48		
191	(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo	36,9, >100	>50, >50		
192	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo	33	5,98		
193	(6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo	>100	>10	>100	>100
194	(6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de etilo	>100	>10		
195	4-(((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)butanoato de etilo	>100	>50		
196	N-((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo	8,6	>10		
197	N-((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo	>100	>10		
198	N-((6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo			>100	>100
199	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de isopropilo	11	0,66		
200	(1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	15, 16	>10, >100		

Fila	Compuesto	Enzima de COX–1 IC50 (μM)	Enzima de COX–2 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–1 IC50 (μM)	Sangre entera humana COX–2 IC50 (μM)
201	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	45,1, 30,1	18,53, 8,38		
202	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	>100	>10		
203	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	>100, >100	>10, >100		
204	N–((1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)–b–alaninato de metilo	>100	>10		
205	N–((1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)glicina			61,6	>100
206	N–((6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)glicina	>100	>100		
207	(5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo	>100	>50		
208	(1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo	5,3	8,41		
209	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo	28	5,79		
210	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo	>100	>10		
211	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de sec–butilo	>100	>50		
212	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de sec–butilo	>100	>10		
213	{6–cloro–1–[4–(difluorometoxi)benzoil]–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il}acetato de sec–butilo	>100	>10		
214	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de ter–butilo			>100	>100

Fig. 7

Fila	Compuesto	Contra EC50 (нМ) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 μM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM
1	control – ramatrobeno ácido (3–((3R)–3–(((4–fluorofenil)sulfonil)amino)–1,2,3,4–tetrahidro–9H–carbazol–9–il)propanoico)		–12,5	690 ± 3,34 (n=8)	30 ± 17 (n=26)	87
2	control conocido antagonista de CRTH2 – ácido ((1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético)		0	322	10	
3	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		29,1			46,8
4	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético					60,4
5	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		6, –9,5		166, 126	91,2
6	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	>100, 000	–9,5		1007	92,4
7	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0	7000	20, 21,4	
8	ácido (2E)–3–(5–cloro–2–metil–1–(3–trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico			>1 μM	21	
9	ácido (2E)–3–(5–fluoro–2–metil–1–(3–trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico		4	4200	37	
10	ácido (2E)–3–(5–metoxi–2–metil–1–(3–trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico			>1 μM	11, 47	
11	ácido (6–cloro–1–(((4–clorofenil)amino)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		114	
12	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético				2300	
13	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)bencil)–1H–indol–3–il)acético		6,84		84	
14	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético		–10,5	634	23,8 ± 18,8 (n=7)	99,8
15	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético		13,68		98	
16	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)bencil)–1H–indol–3–il)acético		0		286	
17	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		734	
18	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acético		0		>1 μM	
19	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acético		3,7	1504	2, 6, 3	
20	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0	814	3,4, 3	
21	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0	4921	22,6 ± 10,4 (n=11)	
22	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		98	
23	ácido (1–(1,3–benzoxazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		151	
24	ácido (1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético					75,2
25	ácido (1–(2,3–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético					60,4
26	ácido (1–(2,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		9		177	91,2
27	ácido [1–(2–clorobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		1,2		187	
28	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–1,2, –9,5		181, 120,4	104,7
29	ácido [1–(3,4–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		2,8, –2,6		226, 205,3	96,1
30	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–0,3		151,9	89,9
31	ácido [1–(3,4–difluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético					78,9
32	ácido [1–(3–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		14,3, 17,4		7,0, 4,0	
33	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético		–2,3		647	91,2
34	ácido [1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	>100, 000			114	82,5
35	ácido [1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético	26				

Fila	Compuesto	Contra EC50 (nM) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 µM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 µM
36	ácido [1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0,8	>10 µM	109, 47	92,4
37	ácido [1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		-7,4		396, 408,1	101
38	ácido [1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				234	96,1
39	ácido [1-(4-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		100	
40	ácido [1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		50	
41	ácido [1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		104,1			
42	ácido [1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		91,5			
43	ácido [1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético		4,9, -0,3		113, 530	96,1
44	ácido [1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	agonista parcial a 100 µM				
45	ácido [1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				103,8	99,8
46	ácido [1-(4-cianobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético					48
47	ácido [1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético					77,6
48	ácido [1-(4-ter-butilbencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		38,2		364	
49	ácido [1-(bifenil-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		16,24			
50	ácido [1-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		126, 205	
51	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0,9			51,7
52	ácido [1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				171	91,2
53	ácido [3-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-1H-indol-1-il]acético		0			
54	ácido [4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	agonista parcial a 10 µM	55,3			
55	ácido [4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético		0		78	
56	ácido [5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético		1,9, -28,9	>10 µM	>100, 23,02	98,6
57	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(3-fenilprop-2-inoil)-1H-indol-3-il]acético				806,8	102,3
58	ácido [5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético		0,4			46,8
59	ácido [5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	agonista parcial a 100 µM	3,2			39,4
60	ácido [5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético		0,4			6,2
61	ácido [6-cloro-1-(2,3-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0	>10 µM	37, 53	
62	ácido [6-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		3,42		95	
63	ácido [6-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		27,35		20, 40	
64	ácido [6-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0,85		468, 722, 126	
65	ácido [6-cloro-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		2,15		80, 499	
66	ácido [6-cloro-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		97, 171	
67	ácido [6-cloro-1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0	>10 µM	48, 38, 16,9	
68	ácido [6-cloro-1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		91	
69	ácido [6-cloro-1-(3,4-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		1,71		129	
70	ácido [6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético		12,7, 1,3	5000	27, 19	

Fila	Compuesto	Contra EC50 (nM) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 µM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 µM
71	ácido [6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0	7000, 1100	4,8	
72	ácido [6-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético				50	
73	ácido [6-cloro-1-(3,5-dimetilbencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético			3000, 5000	3, 13, 5, 10	
74	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		4,27		555	
75	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético		18,3	2736	9, 13, 11	
76	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético		9,2	4000	26, 39	
77	ácido [6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		2,05	3019	15,3 ± 9,83 (n=6)	
78	ácido [6-cloro-1-(3-cianobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		7,4	2000	26, 47	
79	ácido [6-cloro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		13,7	6000	32, 72,5	
80	ácido [6-cloro-1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		15,2		94	
81	ácido [6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acético	20				
82	ácido [6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	66				
83	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]acético		0	>10 µM	16, 31, 32, 33	
84	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0	>10 µM	75, 37	
85	ácido [6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0,6, 0,3, -4,3	56070	94, 32,7, 40, 43	94,9
86	ácido [6-cloro-1-(4-clorofenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		52,2	>10 µM	29	
87	ácido [6-cloro-1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		35,3			
88	ácido [6-cloro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		0		52	
89	ácido [6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	1	0		106	
90	ácido [6-cloro-5-metoxi-1-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il]acético	1	0		53,4	
91	ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-3-il]acético	1	23,08			
92	ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-metilbencil)-1H-indol-3-il]acético		9,2	3000	16, 37	
93	ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-nitrobencil)-1H-indol-3-il]acético				23	
94	ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]acético		117,09		561	
95	ácido [6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il]acético		0		63, 212	
96	ácido [6-fluoro-1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético	agonista parcial a 10 µM				
97	ácido [6-fluoro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético		4,4		238	
98	ácido [6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(2-tienilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético	>100, 000	2,1			54,2
99	ácido [6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(2-tienilcarbonil)-1H-indol-3-il]acético		-0,4			73,9
100	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		-9,5		384, 203	103,5
101	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) acético		-5,4		2135, 71	103,3
102	ácido (1-((4-clorofenil)sulfonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		0		278	
103	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		0,4		173	86,2
104	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		-0,4	>10 µM	11	87,3
105	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100, 000	0		86	

Fila	Compuesto	Contra EC50 (nM) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 μM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (nM) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM
106	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		23,2			57,9
107	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético		14,1, -1,3		61,9	86,2
108	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	agonista parcial a 100 μM	10,5, 4,9		172,1	86,2
109	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	>100, 000	13,9			80,1
110	ácido (1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético			9000	27, 41, 18	
111	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	agonista parcial a 10 μM				
112	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	787				
113	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	450				
114	ácido (2-cloro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético			3000	30	
115	ácido (2-cloro-3-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-1-il)acético				31, 16	
116	ácido (2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético				12, 14	
117	ácido (2-oxo-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético			>10 μM	3400	
118	ácido (3-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)acético		0, 0	0,15	0,07	
119	ácido (4,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	757	3	
120	ácido (5,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético			1300, 820	2,2, 4	
121	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3 -il)acético			851	9, 18	
122	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3 -il)acético				27	
123	ácido (5-fluoro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-2-il)(oxo)acético		0		1076, 864	
124	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)(oxo)acético		0		434	
125	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético				33	
126	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0,5, -0,3	>10 μM	142, 49	94,9
127	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético				105,1	98,6
128	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indol-3-il}acético		35,9			
129	ácido {5-hidroxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		43,8			
130	ácido (5-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético				112,79, 73	
131	ácido {5-metoxi-2-metil-1-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1H-indol-3-il}acético			>10 μM	26,9	83,8
132	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	2100	23	
133	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	>1000				
134	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	agonista parcial a 100 μM	3,9			80,1
135	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético		48,6			
136	ácido (6-cloro-1-((4-clorofenoxi)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		24,79		>10000	
137	ácido (6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il}acético		2,56		95	
138	ácido (6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		44,44		1848	
139	ácido (6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		34,2, 29,1			48
140	ácido (6-cloro-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il}acético		8,9		321	72,7

Fila	Compuesto	Contra EC50 (нМ) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 μM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM
141	ácido (6-cloro-1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		0		593	
142	ácido (6-cloro-1-(3-(difluorometoxi)bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético			1000, 969	7,5	
143	ácido (6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	1000				
144	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	495, 579	2,4, 3	
145	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	932	8	
146	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	597, 479	3,5, 5	
147	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	1400	10,2	
148	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético			131	4	
149	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		–0,4, –2,3		112,1	89,9
150	ácido (6-cloro-5-metoxi-1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético		0		101, 128	
151	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)acético				101	
152	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	492 ± 203 (n=10)	3,3 ± 1 (n=15)	
153	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético		9,2	1158	4,9	
154	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0		1000	
155	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético		46,8			
156	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		2,4, 6 3		102	80,1
157	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0		110	
158	ácido (6-fluoro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		0	662, 808	<0,1, 8, 9	
159	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético		–0,4		393,4	89,9
160	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		32,2, 46,8			37
161	ácido {6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-[4-(metiltio)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		64,1			
162	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]-1H-indol-3-il}acético		3,8		466,1	89,9
163	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-3-il}acético		0	1308	12	
164	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		46			
165	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(metiltio)benzoil]-1H-indol-3-il}acético		89,74			
166	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometoxi)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	–100				
167	ácido {6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-[4-(trifluorometil)benzoil]-1H-indol-3-il}acético	478	r			
168	ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico		0		>1 μM	
169	ácido 2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-piperidin-1-ilacetamida		0		>10000	
170	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico		0	>10 μM	29	
171	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il]propanoico		0		249	
172	ácido 3-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico		0		194	
173	ácido 3-[4,6-dicloro-1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico		33,3		57	
174	ácido 3-[6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico		16,2	>10 μM	39	
175	ácido 3-[6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]propanoico		0	>10 μM	31, 175, 209, 176	

Fila	Compuesto	Contra EC50 (нМ) CD11b	Actividad agonista de CD11b a 10 μM	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) en 10% de plasma humano	Actividad antagonista de CD11B IC50 (нМ) CD11b	Actividad antagonista de CD11b a 10 μM
176	ácido 4–((3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il)metil)benzoico		8,3		>10000	
177	5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–carbaldehído		2,7		>1000, >10 μM	
178	6–cloro–2,3–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–acetato de etilo			462	3, 3	
179	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo	>1000				
180	(1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	>1000				
181	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	>1000				
182	[1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il]acetato de propilo	>1000				

Fig. 8A

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
1	control– DAO ácido 1H–indol–2–carboxílico			0,42 ± 0,21 (n=6)	96
2	ácido (1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				30
3	ácido (1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–2,4
4	ácido (1–benzoil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	11,9		–34,4
5	ácido (1–benzoil–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0	38,1	39,2
6	ácido (1–bencil–5–fluoro–2–metil–1H–indol)acético	0, 0	7,54		–8,3
7	ácido (1–bencil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol)acético	0, 0	20	5,86	36,3, 47,8
8	ácido (1–bencil–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	39,59		5,8
9	ácido (1–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acético				–36,3
10	(2E)–2–(4–(dimetilamino)benciliden)–1–benzotiofen–3(2H)–ona				–25,5
11	ácido (2E)–3–(1H–indol–3–il)acrílico				6,4
12	ácido (2E)–3–(5–cloro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico				–26,7
13	ácido (2E)–3–(5–fluoro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico		16,8		
14	ácido (2E)–3–(5–metoxi–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico				–54,1
15	ácido (2S)–indolin–2–carboxílico			8,26	43,6
16	(2Z)–2–(2–hidroxi–5–metilbenciliden)–1–benzotiofen–3(2H)–ona				–24,2
17	(2Z)–2–(2–tienilmetilen)–2,3–dihidro–1–benzofuran–3–ol				–41,8
18	ácido (3S)–2,3,4,9–tetrahidro–1H–b–carbolin–3–carboxílico				–2,96
19	3–oxima de (3Z)–5–etoxi–1H–indol–2,3–diona				–14,6
20	ácido (4Z)–4–(hidroxiimino)–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxílico				–33,5
21	ácido (5–bromo–1H–indol–3–il)acético				4,1
22	ácido (5–cloro–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–23,59
23	ácido (5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		9,8		–28
24	ácido (5–hidroxi–1H–indol–3–il)acético			3,83	52,4
25	ácido (5–metoxi–1H–indol–3–il)acético				–40,2
26	ácido (5–metil–1–benzotien–3–il)acético				–60,71
27	ácido (6–cloro–1–(((4–clorofenil)amino)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	23,2		–3,25
28	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético		10,7		–16,1
29	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)bencil)–1H–indol–3–il)acético	0	32,6, 22,8		–33
30	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–H–indol–3–il)acético				–39,7
31	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	0, 3,2	10,97		26,6
32	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético	0	26		–5,2
33	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–((trifluorometil)tio)bencil)–1H–indol–3–il)acético	11	14		–48
34	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	17,8		2,99
35	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acético	0	0		

1020

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
36	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acético	0	19,5		–31,52, 6,1
37	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0		
38	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	1,6	0		–17,5
39	ácido (1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	23,5		–63,5
40	ácido (1–(1,3–benzoxazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–12,92
41	ácido (1–(2,3–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	14,2		–1,9
42	ácido (1–(2,3–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	20,5		–31,2
43	ácido (1–(2,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	11,99		0,3
44	ácido (1–(2–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				12,02
45	ácido (1–(3,4–diclorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	0		21,7, 14,6
46	ácido (1–(3,4–diclorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	9,56		–9,9
47	ácido (1–(3,4–difluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0		28,6
48	ácido (1–(3,4–difluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	14,6		–52,4
49	ácido (1–(3–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	24,3, 0		
50	ácido (1–(3–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	8,5		15,5
51	ácido (1–(3–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	20,33		–23
52	ácido (1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				0,9
53	ácido (1–(4–bromobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				7
54	ácido (1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0,0	18,84	2,92	36,7
55	ácido (1–(4–bromobencil)–4,6–difluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–16,8
56	ácido (1–(4–bromobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	0	1,22	49,6
57	ácido (1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	13,85		–15,7
58	ácido (1–(4–bromobencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	14,6		
59	ácido (1–(4–bromobencil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–19,09
60	ácido (1–(4–clorobenzoil)–4,6–difluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				0,9
61	ácido (1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético			46,84	30,6, 38,3
62	ácido (1–(4–clorobenzoil)–4–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–5,5
63	ácido (1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				22,4
64	ácido (1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				19,5
65	ácido (1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				4, –12
66	ácido (1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0,2	6,44		
67	ácido (1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético			2,56	40,3
68	ácido (1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	0		–19,6
69	ácido (1–(4–cianobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0		–20,8
70	ácido (1–(4–etilbenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–49,5

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
71	ácido (1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				32
72	ácido (1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-40,9
73	ácido (1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	19,5		-62,8
74	ácido (1-(4-ter-butilbencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-14,4
75	ácido (1-(bifenil-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	39,1		
76	ácido (1-(bifenil-4-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	19,9		-51,13
77	ácido (1-(ciclohex-1-en-1-ilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-0,6
78	ácido (1-(ciclohexilcarbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-7,9
79	ácido (1-(ciclohexilcarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		-15,8
80	ácido (1-(ciclohexilcarbonil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		-48,6
81	ácido (1-ter-butoxicarbonil)-1H-indol-2-il)borónico				-118,23
82	ácido (3-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-1H-indol-1-il)acético				7,46
83	ácido (4-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-25,1
84	ácido (4-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético				-27,64
85	ácido (5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0, 0,7	0		-48,7
86	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il)acético				-27
87	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(3-fenilprop-2-inoil)-1H-indol-3-il)acético	0, 0	15,1		6,1
88	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il)acético				23,5, 3,3
89	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il)acético	0	20,9		23,3
90	ácido (5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		-16,6
91	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		-29,1
92	ácido (6-cloro-1-(2,3-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		
93	ácido (6-cloro-1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0			-19,7
94	ácido (6-cloro-1-(2,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0, 0	82,7, 74		-4,12
95	ácido (6-cloro-1-(2,6-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	50,5, 21,7		-35,53
96	ácido (6-cloro-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	24,9		
97	ácido (6-cloro-1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	6,6, 0, 0	48,3		
98	ácido (6-cloro-1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		
99	ácido (6-cloro-1-(3,4-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	29,6		
100	ácido (6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético	0	50,5, 9,1, 15		
101	ácido (6-cloro-1-(3,5-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		
102	ácido (6-cloro-1-(3,5-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-38
103	ácido (6-cloro-1-(3,5-dimetilbencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	21		
104	ácido (6-cloro-1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	20,7		-9,1
105	ácido (6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético	0	23,4		-1,27, 12,9

1022

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
106	ácido (6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0			8,94
107	ácido (6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0,1, 0	54,73		–6,47
108	ácido (6–cloro–1–(3–cianobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0		–6,24
109	ácido (6–cloro–1–(3–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–27,00, –0,9
110	ácido (6–cloro–1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				0,49
111	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–16,3
112	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–29
113	ácido (6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–75,5, –46,84
114	ácido (6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acético	2,8	19,74		–10,37
115	ácido (6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	16,4	10,4, 7,65	50,19
116	ácido (6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	0		–61,6, –22,62
117	ácido (6–cloro–1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				10,99
118	ácido (6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–5,8
119	ácido (6–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				11,7
120	ácido (6–cloro–5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)acético				–11,54
121	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(2–naftilmetil)–1H–indol–3–il)acético	0	22,5		–11,5
122	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–metilbencil)–1H–indol–3–il)acético	0	0		–23,87, 6,4
123	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(3–nitrobencil)–1H–indol–3–il)acético				–33
124	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(piridin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il)acético	0	13,3		–79,1
125	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(quinolin–2–ilmetil)–1H–indol–3–il)acético	0	18,9		–50,6
126	ácido (6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				1,7
127	ácido (6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				16,7
128	ácido (6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		18,17
129	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético	0	0, 0	27,73, 27,37	42,6
130	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético				24,2
131	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético	0	5,5		–4,7
132	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético				–9,7
133	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	0		–38,6
134	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0, 0	27,53		–16,7
135	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	20,6		–19,7
136	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0	13,93	39,3
137	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		1		–14,4
138	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético	0	0		25,9
139	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético		0		–15,2
140	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético		19,24		1,3

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
141	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0	7,3, 4,95	51,6
142	ácido (1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	26,3		2,3
143	ácido (1-((6-cloropiridin-3-il)carbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-1,4
144	ácido (1-((6-cloropiridin-3-il)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-18,9
145	ácido (1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	19		
146	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-3,7
147	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol- 3-il)acético				-56,8
148	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				0,3
149	ácido (1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-13,4
150	ácido (2-cloro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	5		-52,1
151	ácido (2-cloro-3-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-1-il)acético	0	0		
152	ácido (2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	13		
153	ácido (2-oxo-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético	0	20		-69,3
154	ácido (4,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		
155	ácido (5,6-dicloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	30		-73,5
156	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	24		-39,3
157	ácido (5-cloro-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3 -il)acético	0	21		-13,3
158	ácido (5-fluoro-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-2-il)(oxo)acético	0			
159	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)(oxo)acético	0	0		
160	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	12		-45,3
161	ácido (5-fluoro-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0, 8,8	0		-35,5
162	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-((2E)-3-fenilprop-2-enoil)-1H-indol-3-il)acético	0, 0	11,93		-24,2
163	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol -3-il)acético				15,9
164	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol -3-il)acético		7,7	4,77, 4,77	48,4
165	ácido (5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-10,8
166	ácido (5-metoxi-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	20		
167	ácido (5-metoxi-2-metil-1-((2E)-3-fenilprop-2-enoil)-1H-indol-3-il)acético	0,5	0		-66,7
168	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético		20,5		
169	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-53,5
170	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	10,5		-21,9
171	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				19,5
172	ácido (6-cloro-1-((4-clorofenoxi)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	14,2		-63,3
173	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	32,2, 8,6		-25,6
174	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		32,6
175	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	0		-1,8

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
176	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	25			-1,4
177	ácido (6-cloro-1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	29,4		6,17, 37,93
178	ácido (6-cloro-1-(3-(difluorometoxi)bencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	20		
179	ácido (6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				-73,3
180	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0, 0	0, 0		2,2
181	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		9,1
182	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-((trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		
183	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-((trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		
184	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				20,2
185	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0	18,75, 18,75	41,2
186	ácido (6-cloro-5-metoxi-1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético	0	11,5		
187	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)-1H-indol-3-il)acético				-14,81
188	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	27,5		-10,21
189	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	17,2		2,04, 0,5
190	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		-10,69
191	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-26,6
192	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	19		-17,4
193	ácido (6-fluoro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		
194	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-((5-metil-2-tienil)carbonil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		12
195	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		23,5
196	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(metiltio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	0	0	83,31	35,7
197	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				24,4
198	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-30,2
199	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-((5-metil-2-tienil)carbonil)-1H-indol-3-il)acético	0			-18,8
200	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético	0			
201	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-27,4
202	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(metiltio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético	0	0		-12,4
203	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-84,3
204	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				-50,9
205	clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanamina				-38,1
206	1-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-ilcarbonil)indolita				-35,5
207	1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-carbaldehído				-2,2
208	clorhidrato de ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico				-12,17
209	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ol			2,3	74,56, 61,8
210	clorhidrato de ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-2-carboxílico				-95,99

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
211	ácido 1–benzofuran–2,3–dicarboxílico				13,3
212	ácido 1–benzofuran–2–carboxílico			2,9	46,8, 67,02, 69,1
213	ácido 1–benzofuran–2–ilborónico				–43,3
214	ácido 1–benzotien–2–ilborónico				–17,5
215	ácido 1–benzotiofeno–2–carboxílico				10,74
216	ácido 1–bencil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–carboxílico				–93,77
217	ácido 1H–imidazol–2–carboxílico			>100	10,1
218	1H–indol–2–il(piridin–4–il)metanol				10,6
219	1H–indol–2–ilmetanol				–11,7
220	ácido 1H–indol–3–ilacético				–91,12
221	ácido 1H–indol–3–carboxílico				–13,2
222	ácido 1H–indol–5–carboxílico				–9,7
223	ácido 1H–indol–6–carboxílico				–6,7
224	ácido 1H–pirrol–2–carboxílico			1,26, 1,26	71,09
225	ácido 1–metil–1H–indol–2–carboxílico				–2,3, –74,11
226	ácido 1–metil–1H–pirrolo–2–carboxílico				–1,34
227	ácido 2–(3–hidroxibencil)butanoico				–59,64
228	ácido 2,3,4,9–tetrahidro–1H–carbazolo–8–carboxílico				–39,1
229	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–hidroxietil)acetamida				–77,7
230	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–feniletil)acetamida				0,7
231	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–piperidin–1–ilacetamida	0	11,1		–62,1
232	2–(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetamida				–32,2
233	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)etanol				–59,9
234	4–clorobenzoato de 2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)etilo				–48,7
235	acetato de 2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)etilo				–68,2
236	ácido 2–((acetil(isopropil)amino)metil)–6–bromo–4–hidroxi–5–metoxi–1–metil–1H–indol–3–carboxílico			9,94	–12,12, 38,2
237	ácido 7–furoico				–3,48
238	ácido 2–hidroxi–3–(1H–indol–3–il)propanoico				–6,62
239	ácido 2–metil–5–(((4–metilfenil)sulfonil)amino)–1–benzofuran–3–carboxílico			>100	11,9
240	ácido 2–metilimidazo(1,2–a)piridin–3–carboxílico				–50,29, –6,5
241	ácido 3–(((1E)–(4–(feniletinil)fenil)metilen)amino)–1H–1,2,4–triazol–5–carboxílico				–22,11
242	ácido 3–(1,3–dioxo–1,3–dihidro–2H–isoindol–2–il)–1H–1,2,4–triazol–5–carboxílico				–41,61
243	ácido 3–(1H–bencimidazol–2–il)propanoico				–12,21
244	ácido 3–(2–aminoetil)–5–(aminosulfonil)–1H–indol–2–carboxílico				–7,12
245	ácido 3–(2–aminoetil)–5–etoxi–1H–indol–2–carboxílico				–34,28, –7,8

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
246	ácido 3-(2-tienil)-1H-pirazol-5-carboxílico				13,17, 15,6
247	ácido 3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-carboxílico				-21,88
248	ácido 3-(2-acetilamino)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico				-70,4
249	ácido 3-(carboximetil)-1H-indol-2,5-dicarboxílico				-21
250	ácido 3-(carboximetil)-1H-indol-2-carboxílico				-16,9
251	ácido 3,5-bis(etoxicarbonil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico				-32,69
252	ácido 3-(1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4,6-dicloro-2-metil-1H-indol-3-il)propanoico	0	6,3		-8
253	ácido 3-(1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)propanoico				-0,9
254	ácido 3-(1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)propanoico	0	0		9,6
255	ácido 3-(2-(acetilamino)etil)-5-etoxi-1H-indol-2-carboxílico				6,96
256	ácido 3-(4,6-dicloro-1-(3-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)propanoico				5,1
257	ácido 3-(6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)propanoico				14,8
258	ácido 3-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)propanoico	0	0		-29,07
259	ácido 3-anilino-1-benzotiofen-2-carboxílico				-60,82
260	ácido 3-cloro-1-benzotiofen-2-carboxílico				-17,09, 1,1
261	ácido 3H-benzo(c)indol-2-carboxílico				-59,03
262	ácido 3-metil-4-oxo-6-(2-tienil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxílico				-3,3
263	ácido 4-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxílico			0,814	63,30, 79,5
264	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,2-бензизоксазол-3-carboxílico				-29,46
265	4-((dimetilamino)metil)-3-hidroxi(fenil)metil)-1-benzofuran-5-ol				-11,4
266	ácido 4-(3-(4-clorofenil)propil)-1H-pirrol-2-carboxílico			1,3	49,4
267	ácido 4-cloro-1H-pirrol-5-carboxílico			3	36,2
268	ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxílico				-23,3
269	ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-carboxílico				-20,5
270	ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico				-43,65
271	ácido 5,6,7-trimetoxi-1H-indol-2-carboxílico				1,7
272	5,7-dicloro-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona				-46,17
273	ácido 5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-2-metil-1-benzofuran-3-carboxílico				-94,3
274	ácido 5-butil-1H-indol-2-carboxílico				-28,64
275	ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico			5,6, 5,6	66,6, 54,54, 74,28
276	5-cloro-3-fenil-1-benzofuran-2(3H)-ona			20,6, 6,19	43,9
277	ácido 5-etil-1H-indol-2-carboxílico			3,24	5,95
278	5-etil-3-fenil-1-benzofuran-2(3H)-ona				28,7
279	ácido 5-fluoro-1-benzotiofen-2-carboxílico				-23,07
280	ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico			0,38, 0,38	93,5, 72,9

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP–1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
281	5–fluoro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–carbaldehído		16,9		
282	5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–carbaldehído				–17,7
283	ácido 5–hidroxi–1–(4–metoxifenil)–2–metil–1H–indol–3–carboxílico			8,48	39,6
284	ácido 5–hidroxi–1H–indol–2–carboxílico			1,07, 1,07	60,5
285	ácido 5–hidroxi–1H–indol–3–carboxílico			4,5, 0,93	58,7
286	ácido 5–hidroxi–2–metilnafto[1,2–b]furan–3–carboxílico			7,7	53,68, 47,6
287	ácido 5–isopropil–1H–indol–2–carboxílico				–89,92
288	ácido 5–metoxi–1H–indol–2–carboxílico				11,5, –53,87
289	ácido 5–metoxi–2–metil–1–benzofuran–3–carboxílico				–80,08
290	ácido 5–metil–1–fenil–1H–pirazol–3–carboxílico				–9,21
291	ácido 5–metiltiofen–2–carboxílico			2,75	54,90, 65,3
292	5–oxo–L–prolina				–66,7, 9 0
293	ácido 5–fenil–2–furoico				–8,71
294	ácido 5–sec–butil–1H–indol–2–carboxílico				–105,3
295	ácido 5–ter–butil–1H–indol–2–carboxílico				–104,48
296	ácido 6–bencil–7–hidroxi–5–metil(1,2,4)triazolo(1,5–a)pirimidin–2–carboxílico				–83,55
297	6–cloro–2,3–dimetil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–acetato de etilo				–16,4
298	ácido 6–etil–1H–indol–2–carboxílico				–19,82
299	ácido 6–hidroxi–3–metil–1–benzofuran–2–carboxílico			4,68	16,56, 48,0
300	ácido 6–isopropil–1H–indol–2–carboxílico				–117,39
301	ácido 7–hidroxi–1–benzotiofen–2–carboxílico				18,1
302	ácido 7–metoxi–1–benzotiofen–2–carboxílico				–9,8
303	ácido 9–bromo–6–hidroxi–3a,4,5,9b–tetrahidro–3H–ciclopenta(c)quinolin–4–carboxílico			7,7	47,64, 50,1
304	ácido 9–nitro–4–propil–3a,4,5,9b–tetrahidro–3H–ciclopenta(c)quinolin–6–carboxílico				9,37
305	(1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de butilo				–18,8
306	(1–(4–clorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				–40,9
307	(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				–43,4
308	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				–24,4
309	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				–38,2
310	1–butil–5–hidroxi–2–metil–4–((4–metilnепразин–1–il)metil)–1H–indol–3–carboxilato de etilo			20,44	35,2
311	2–(acetilamino)–7–metoxi–1–benzotiofen–3–carboxilato de etilo				–19,6
312	2–metil–1H–indol–3–carboxilato de etilo				–6,8
313	4–(((1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)amino)butanoato de etilo				–2,5
314	clorhidrato de 4–((dimetilamino)metil)–5–hidroxi–1–(4–metoxifenil)–2–1H–indol–3–carboxilato de etilo			42,8	
315	clorhidrato 4–((dimetilamino)metil)–5–hidroxi–1,2–di1H–indol–3–carboxilato de etilo			21,46, 8,5	37,6

Fila	Compuesto	Agonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	Antagonista de cAMP (DP-1) % de inhibición	DAO IC50 (μM)	% de inhibición DAO при 10 μM
316	4-amino-3-(aminocarbonil)isotiazol-5-carboxilato de etilo				2,04
317	5-hidroxi-2-1H-indol-3-carboxilato de etilo			4,8	45,4
318	7-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo				-15,6
319	N-((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-2-il)acetil)glicinato de etilo				-30,7
320	4-(((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)butanoato de etilo				1,1
321	N-((6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo				-29,6
322	ácido indolin-2-carboxílico			2,88, 2,88	37,34
323	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de isopropilo				10,3
324	((3-nitro-1H-indol-2-il)tio)acetato de metilo				-28,4
325	((5-fluoro-3-nitro-1H-indol-2-il)tio)acetato de metilo				-37,3
326	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo				-8,3
327	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo				-25,2
328	(6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo				-12,8
329	1H-indol-3-carboxilato de metilo				-2,3
330	3-amino-6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo				-11,9
331	4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo				0,1
332	4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo				-6
333	6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo				-8,2
334	N-((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)-b-alaninato de metilo				-6
335	N-(1H-indol-3-ilacetil)-L-alanina				-15,7
336	N-(3-hidroxi-2-oxo-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)acetamida				-3,7
337	N-((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicina				-60,2
338	N-((6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicina				-38,1
339	prolina				-16,17
340	(5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de propilo			1,1, 1,1, 1,87	62,9, 50,57
341	(1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de propilo				-26,2
342	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de propilo				-1,2
343	quinolin-2,8-diol			14,66	31,6
344	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de sec-butilo				-0,4
345	(6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de sec-butilo				-19,4, -2,7
346	(6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de sec-butilo				-28,5
347	(5E)-5-((aminocarbonil)hidrazino)-1-metil-6-oxo-2,3,5,6-tetrahidro-1H-indol-2-sulfonato de sodio trihidratado				-5,1
348	6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-carboxilato de sodio				-28,38, -16,3

Fig. 8B

Fila	Nombre IUPAC	DAO de cerdo % de inhibición 10 µM	DAO de cerdo IC50 (µM)	DAO de humano % de inhibición (10 µM)	DAO de humano IC50 (µM)
1	(2E)-2-(2-furilmetilen)-1'-benzotiofen-3(2H)-ona	0	no determinado	no determinado	no determinado
2	(2E)-2-(4-dimetilamino)benciliden-1-benzotiofen)-3(2H)-ona	0	no determinado	no determinado	no determinado
3	(2E)-5-nitro-3H,3'H-2,2,-bi-1-benzotiofen-3,3'-diona	0	no determinado	no determinado	no determinado
4	ácido (2R)-indolin-2-carboxílico	no determinado	no determinado	50-100	<1
5	ácido (2S)-indolin-2-carboxílico	10-50	no determinado	10-50	<1
6	(2Z)-2-(2-hidroxi-5-metilbenciliden)-1-benzotiofen-3(2H)-ona	0	no determinado	no determinado	no determinado
7	(2Z)-2-(2-tienilmetilen)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ol	0	no determinado	0	no determinado
8	(2Z)-2-(3-etoxi-2-hidroxibenciliden)-1-benzotiofen-3(2H)-ona	0	no determinado	no determinado	no determinado
9	3-oxima de (3Z)-5-etoxi-1H-indol-2,3-diona	0	no determinado	0	no determinado
10	ácido (4Z)-4-(hidroxiimino)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxílico	0	no determinado	no determinado	no determinado
11	ácido (5-metil-1-benzotien-3-il)acético	0	no determinado	0	no determinado
12	ácido (2-oxo-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético	0	no determinado	no determinado	no determinado
13	clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-N,N-dimetilmetanamina	0	no determinado	no determinado	no determinado
14	1-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-2-ilcarbonil)indolita	0	no determinado	0	no determinado
15	clorhidrato de ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico	0	no determinado	no determinado	no determinado
18	1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ol	50-100	1-10	50-100	<1
17	ácido 1-benzofuran-2,3-dicarboxílico	10-50	no determinado	0	no determinado
18	ácido 1-benzofuran-2-carboxílico	50-100	1-10	no determinado	1-10
19	ácido 1-benzofuran-2-ilborónico	0	no determinado	no determinado	no determinado
20	ácido 1-benzotien-2-ilborónico	0	no determinado	no determinado	no determinado
21	ácido 1-benzotiofen-2-carboxílico	10-50	no determinado	no determinado	no determinado
22	hidrato de ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico	no determinado	no determinado	50-100	no determinado
23	ácido 1H-bencimidazol-2-sulfónico	1-10	no determinado	no determinado	no determinado
24	ácido 1H-indazol-3-carboxílico	0	no determinado	10-50	no determinado
25	7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina	no determinado	no determinado	1-10	no determinado
26	ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin 2-carboxílico	no determinado	no determinado	50-100	<1
27	ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridin 2-carboxílico	no determinado	no determinado	10-50	no determinado
28	ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin 2-carboxílico	no determinado	no determinado	50-100	1-10
29	ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin 2-carboxílico	no determinado	no determinado	50-100	1-10
30	ácido 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-carboxílico	0	no determinado	no determinado	no determinado
31	ácido 2-metil-5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-1-benzofuran-3-carboxílico	10-50	>100	0	no determinado
32	ácido 2-metilimidazo(1,2-a)piridin-3-carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
33	ácido 3-(1H-bencimidazol-2-il)propanoico	0	no determinado	no determinado	no determinado
34	ácido 3-amino-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico	10-50	10-50	50-100	10-50
35	3-amino-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carboxamida	0	no determinado	no determinado	no determinado
36	ácido 3-amino-6-fenil-5,6,7,8-tetrahidrotieno[2,3-b]quinolin-2-carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
37	ácido 3-anilino-1-benzotiofen-2-carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
38	ácido 3-cloro-1-benzotiofen-2-carboxílico	<1	no determinado	0	no determinado
39	ácido 3H-benzo(e)indol-2-carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
40	4-((dimetilamino)metil)-3-hidroxi(fenil)metil)-1-benzofuran-5-ol	0	no determinado	10-50	no determinado
41	ácido 4-isopropil-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-ciclopenta(c)quinolin-6-carboxílico	0	no determinado	10-50	no determinado

Fila	Nombre IUPAC	DAO de cerdo % de inhibición 10 µM	DAO de cerdo IC50 (µM)	DAO de humano % de inhibición (10 µM)	DAO de humano IC50 (µM)
42	ácido 4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–2–carboxílico	0	no determinado	no determinado	no determinado
43	ácido 4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	no determinado	no determinado
44	ácido 5–(carboximetoxi)–2–metil–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
45	5,7–dicloro–8–hidroxiquinolin–2(1H)–ona	0	no determinado	10–50	no determinado
46	5–((4–fluorobencil)oxi)–2–fenil–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
47	ácido 5–(((4–fluorofenil)sulfonil)amino)–2–metil–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
48	5–bromo–1,3–dihidro–2H–pirrolo[2,3–b]piridin–2–ona	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
49	5–cloro–3–fenil–1–benzofuran–2(3H)–ona	10–50	10–50	10–50	no determinado
50	5–etil–3–fenil–1–benzofuran–2(3H)–ona	10–50	no determinado	10–50	no determinado
51	ácido 5–fluoro–1–benzotiofen–2–carboxílico	0	no determinado	1–10	no determinado
52	ácido 5–hidroxi–2–fenil–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	1–10	no determinado
53	ácido 5–metoxi–2–metil–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
54	5–metoxi–2–metil–2,3–dihidro–1–benzofuran–6–carbaldehído	0	no determinado	no determinado	no determinado
55	ácido 6–bromo–2–ter–butil–5–hidroxi–1–benzofuran–3–carboxílico	0	no determinado	10–50	no determinado
56	ácido 6–hidroxi–3–metil–1–benzofuran–2–carboxílico	10–50	1–10	10–50	no determinado
57	ácido 7–hidroxi–1–benzotiofen–2–carboxílico	10–50	no determinado	10–50	no determinado
58	ácido 7–metoxi–1–benzotiofen–2–carboxílico	0	no determinado	0	no determinado
59	ácido 9–bromo–6–hidroxi–3a,4,5,9b–tetrahidro–3H–ciclopenta(c)quinolin–4–carboxílico	10–50	1–10	50–100	no determinado
60	ácido decahidroquinolin–2–carboxílico	no determinado	no determinado	0	no determinado
61	4–óxido de 1H–pirrolo[3,2–b]piridin–2–carboxilato de etilo	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
62	1H–pirrolo[3,2–c]piridin–2–carboxilato de etilo	no determinado	no determinado	0	no determinado
63	5–óxido de 1H–pirrolo[3,2–c]piridin–2–carboxilato de etilo	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
64	2–(acetilamino)–7–metoxi–1–benzotiofen–3–carboxilato de etilo	0	no determinado	0	no determinado
65	3–amino–1–metil–5–nitro–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–2–carboxilato de etilo	0	no determinado	0	no determinado
66	imidazo[1,2–a]piridin–2–carboxilato de etilo	no determinado	no determinado	<1	no determinado
67	ácido imidazo[1,2–a]piridin–2–carboxílico	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
68	ácido indolin–2–carboxílico	10–50	1–10	50–100	no determinado
69	3–amino–6–metiltieno[2,3–b]piridin–2–carboxilato de metilo	0	no determinado	0	no determinado
70	indolin–2–carboxilato de metilo	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
71	pirazolo[1,5–a]piridin–2–carboxilato de metilo	no determinado	no determinado	0	no determinado
72	N–(benciloxi)–N–metilindolin–2–carboxamida	no determinado	no determinado	50–100	no determinado
73	N–(1–(1–benzotien–2–il)etil]–N–hidroxiurea	10–50	no determinado	no determinado	no determinado
74	N–hidroxiindolin–2–carboxamida	no determinado	no determinado	50–100	1–10
75	N–hidroxi–N–metilindolin–2–carboxamida	no determinado	no determinado	10–50	10–50
76	N–metilindolin–2–carboxamida	no determinado	no determinado	10–50	no determinado
77	ácido pirazolo(1,5–a)piridin–2–carboxílico	no determinado	no determinado	0	no determinado
78	quinolin–2,8–diol	10–50	50–100	10–50	no determinado
79	ácido quinolin–2–carboxílico	no determinado	no determinado	0	no determinado
80	ácido quinoxalin–2–carboxílico	no determinado	no determinado	1–10	no determinado
81	(5E)–5–((aminocarbonil)hidrazino)–1–metil–6–oxo–2,3,5,6–tetrahidro–1H–indol–2–sulfonato de sodio trihidratado	0	no determinado	0	no determinado
82	6–metoxi–1,3–benzotiazol–2–carboxilato de sodio	0	no determinado	0	no determinado

Fila	Nombre IUPAC	DAO de cerdo % de inhibición 10 μM	DAO de cerdo IC50 (μM)	DAO de humano % de inhibición (10 μM)	DAO de humano IC50 (μM)
83	indolin–2–carbohidrazida	no determinado	no determinado	50–100	1–10

1032

Fig. 9A

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
1	control – indometacina	9,2, 9,3, 13,1			16,75 ± 9,12 (n=10)				80,15, 77,08, 100
2	control – quetorolac				61,56				63,7 ± 4,5, 106 ± 13, 86 ± 29
3	control URB597 (3'-(aminocarbonil)bifenil-3-il)ciclohexilcarbamato)				0,01	92, 97	99, 100		0,053, 0,042 ± 0,0135, 0,13 ± 0,043, 0,019 ± 0,0025
4	ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7,39	
5	ácido (1-benzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							16,93	
6	ácido (1-bencil-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							30,86, -3,75	106,5
7	ácido (1-benzoil-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							13,43	
8	ácido (1-bencil-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							2,59	
9	ácido (1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							-19,63, -11,35	
10	ácido (1-bencil-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							6,5	
11	ácido (6-cloro-1-(((4-clorofenil)amino)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							12,1	
12	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-((trifluorometil)tio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							3,2	
13	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-((trifluorometil)tio)bencil)-1H-indol-3-il)acético							21,54	
14	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-((trifluorometil)tio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							-10	
15	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-((trifluorometil)tio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							15,59	
16	ácido (6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1-(4-((trifluorometil)tio)bencil)-1H-indol-3-il)acético							26,26	
17	ácido (1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							14,4	
18	ácido (1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético							19,0 20,8	
19	ácido (1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7,8	
20	ácido (1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							25,69, 16,6, 15,6	
21	ácido (1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7	
22	ácido (1-(1,3-benzoxazol-2-ilmetil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							9,2	
23	ácido (1-(2,3-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							10,94	
24	ácido (1-(2,3-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							16,77, 31,08	
25	ácido (1-(2,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7,49, 25,9	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición при 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
26	ácido (1-(2-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7,4	
27	ácido (1-(3,4-diclorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							16,87	
28	ácido (1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18,88	
29	ácido (1-(3,4-difluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							8,38	
30	ácido (1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							10,01	
31	ácido (1-(3-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							5,75	
32	ácido (1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							7,76	
33	ácido (1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							14,07	
34	ácido (1-(4-bromobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							23,87	
35	ácido (1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18	
36	ácido (1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							29,09, -9,6	
37	ácido (1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							21,78	
38	ácido (1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							15,17	
39	ácido (1-(4-bromobencil)-6-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18,0, 18,0	
40	ácido (1-(4-bromobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							21,9	
41	ácido (1-(4-clorobenzoil)-4,6-difluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							21,05	
42	ácido (1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18,04	
43	ácido (1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							17,39	
44	ácido (1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		9,1, 6,1	13,3, 4,3		4, 5	2, 6		161 ± NA
45	ácido (1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		12,8, 1,3	7,5, 0,6	81,3, 51, 67,81	-2,3	0,3		59,39, 73 ± 18
46	ácido (1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		2, 7,6	11,3, 2,6	26,1	14,2	10,1		57 ± 11
47	ácido (1-(4-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							4	
48	ácido (1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							20,8	
49	ácido (1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				32,2			21	
50	ácido (1-(4-cianobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							1,07	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición при 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
51	ácido (1–(4–etilbenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							42,32, 43,22	29,5
52	ácido (1–(4–fluorobenzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							7,89	
53	ácido (1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							21,93	
54	ácido (1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							18,2	
55	ácido (1–(4–ter–butilbencil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							21	
56	ácido [1–(bifenil–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético							10,4	
57	ácido (1–(bifenil–4–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							1,1	
58	ácido (1–(ciclohex–1–en–1–ilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–2,55	
59	ácido (1–(ciclohexilcarbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							20,23	
60	ácido (1–(ciclohexilcarbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							21,71, 25,49	
61	ácido (1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							10,44	
62	ácido (4–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							13,04	
63	ácido (4–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acético							6,6	
64	ácido (5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–8	
65	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(3–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético							19,89	
66	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(3–fenilprop–2–inoil)–1H–indol–3–il)acético							3,38	
67	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acético							18,34	
68	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético							7,28	
69	ácido (5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)acético							34,93, 6,4	59
70	ácido (5–metoxi–2–metil–1–(piperidin–1–ilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético							5,91, 25, 18	
71	ácido (6–cloro–1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							23,1, 23,1	
72	ácido (6–cloro–1–(2,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							20,8	
73	ácido (6–cloro–1–(2,6–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							4,3	
74	ácido (6–cloro–1–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							10,6	
75	ácido (6–cloro–1–(2–cloro–6–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–9,8	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición при 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
76	ácido (6-cloro-1-(2-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							16,4	
77	ácido (6-cloro-1-(3,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							36,28, 5,83	35
78	ácido (6-cloro-1-(3,4-difluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							29,41	
79	ácido (6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							0,5	
80	ácido (6-cloro-1-(3-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético							17,3 19,0	
81	ácido (6-cloro-1-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							12,6	
82	ácido (6-cloro-1-(3-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18,9, 21,2	
83	ácido (6-cloro-1-(3-cianobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							6	
84	ácido (6-cloro-1-(3-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							20,6	
85	ácido (6-cloro-1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							13	
86	ácido (6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							36, 11	
87	ácido (6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético								
88	ácido (6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético		7,4	18,4	25,9, 21,4, 18,4	9	9		32,26, 62,3 ± 32,5, 27 ± 13, 60 ± 16,5
89	ácido (6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acético							6,4	
90	ácido (6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							9,9	
91	ácido (6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetico							32,0, 15,5, 18,9	78, 97
92	ácido (6-cloro-1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							18,41, -16,38	
93	ácido (6-cloro-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							11,2	
94	ácido (6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							12,6	
95	ácido (6-cloro-5-metoxi-1-(3-metoxibencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético							10,5	
96	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(2-naftilmetil)-1H-indol-3-il)acético							8,8	
97	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-metilbencil)-1H-indol-3-il)acético							11,2	
98	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)acético							-1,8	
99	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)acético							10,4	
100	ácido (6-fluoro-1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							-6,87	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición npn 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
101	ácido (6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							6,34	
102	ácido (6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							12,9	
103	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético							7,62, –8,22	
104	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il)acético							12,89	
105	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							4,75	
106	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il) acético							15,0, 15,29	
107	ácido (1–((4–clorofenil)sulfonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–3,5	
108	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							3,12	
109	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–13	
110	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							13,98	
111	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							8,11, 14,01	
112	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acético							0	
113	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							46,42	125, 90
114	ácido (1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							28,98, –6,47	51
115	ácido (1–((6–cloropiridin–3–il)carbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							8,95	
116	ácido (1–((6–cloropiridin–3–il)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							21,58	
117	ácido (1–(4–(difluorometoxi)benzoil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							–2,6	
118	ácido (1–(4–(difluorometoxi)benzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético							5,55	
119	ácido (1–(4–(difluorometoxi)benzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				32,8				108,84
120	ácido (1–(4–(difluorometoxi)benzoil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acético				87,6				184,7, 135, 157
121	ácido (5–fluoro–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acético							7	
122	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–((2E)–3–fenilprop–2–enoil)–1H–indol–3–il)acético							2,16	
123	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							17,46	
124	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acético							4,8	
125	ácido (5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							21,06	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición npu 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
126	ácido (5-metoxi-2-metil-1-((2E)-3-fenilprop-2-enoil)-1H-indol-3-il)acético							16	
127	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético				62,6				179,2, 262
128	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							53,39	
129	ácido (5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							22,67	
130	ácido (6-cloro-1-((4-clorofenoxi)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							4,3	
131	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético							47,95	28,0, 23,0
132	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							19,16	
133	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)carbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							5,08	
134	ácido (6-cloro-1-((5-cloro-2-tienil)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							13,47	
135	ácido (6-cloro-1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético							12,2	
136	ácido (6-cloro-1-(4-(difluorometoxi)benzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético				79,3, 55,0				99, 139,7, 118
137	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							10,9	
338	ácido (6-cloro-2,5-dimetil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético							14,3	
139	ácido (6-cloro-5-fluoro-2-metil-1-(3-((trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							-0,6	
140	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-((trifluorometoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							-0,94	
141	ácido (6-cloro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							4,14	
142	ácido (6-cloro-5-metoxi-1-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético							0,7, 0,7	
143	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							12,1, 24,6	
144	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético							14,0 16,1	
145	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)acético							-0,8, -0,8	
146	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-indol-3-il)acético							13,89	
147	ácido (6-cloro-5-metoxi-2-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indol-3-il)acético							18,3	
148	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-((5-metil-2-tienil)carbonil)-1H-indol-3-il)acético							2,81, -8,18	
149	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							3,07, 18,55	
150	ácido (6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1-(4-(metiltio)benzoil)-1H-indol-3-il)acético							-2,59	

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición npn 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
151	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							18,83	
152	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							18,58	
153	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–((5–metil–2–tienil)carbonil)–1H–indol–3–il)acético							17,12	
154	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(1,1,2,2–tetrafluoroetoxi)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							15,32	
155	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(metiltio)benzoil)–1H–indol–3–il)acético							6,94	
156	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)benzoil)–1H–indol–3–il)acético				48,8				102, 97, 89,14
157	ácido (6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)benzoil)–1H–indol–3–il)acético				29,9				86,89, 117
158	ácido 1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–carboxílico							31,5	
159	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–hidroxietil)acetamida				6,2, 9,1				
160	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–feniletil)acetamida								>300
161	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–piperidin–1–ilacetamida							28,4	
162	2–(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetamida				302,9, 463, 14,0				
163	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)etanol				1,56, 1,66				3,69
164	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–etil–4–clorobenzoato								132,4
165	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)etilacetato de etilo				1,1				0,97
166	ácido 3–(1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–4,6–dicloro–2–metil–1H–indol–3–il)propanoico							2,8	
167	3–(1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)propanoico							–1,4	
168	ácido 3–(1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)propanoico							14,6	
169	ácido 3–(4,6–dicloro–1–(3–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)propanoico							16,1	
170	ácido 3–(6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)propanoico							11,9	
171	ácido 4–((3–(carboximetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–1–il)metil)benzoico							–18,9	
172	(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				0,76				
173	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				0,21, 0,5, 0,53, 0,84				
174	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo				2,8, 3,95				56,3, 19,9 ± 0,34
175	(6–cloro–1–(4–(difluorometoxi)benzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de etilo								76,79

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición npu 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
176	4-(((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)butanoato de etilo				3,17				2 ± 1,85
177	N-((1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-2-il)acetil)glicinato de etilo								208 ± 31
178	N-((1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo				2,82				43,97, 46 ± 17
179	N-((6-cloro-1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)glicinato de etilo							-5,48	
180	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de isopropilo				19,5, 24,58				
181	(1-benzoil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		41,2	79		24	61		
182	(1-benzoil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		39,8	83,5		28	71		
183	(1-benzoil-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		37,1	80,8		19	67		
184	(1-bencil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		26,6	77,6		8	54		
185	(6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	>10			>100				
186	(1-(3,4-diclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		42,2	84,7		34	74		
187	(1-(3,4-difluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo					10	75		
188	(1-(3-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,078	65,3	88,8	0,075	50	85		
189	(1-(4-bromobencil)-4,6-difluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		24,8	73,8		8	38		
190	(1-(4-bromobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		43,5	83		20	70		
191	(1-(4-bromobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,14, 0,18	58,2	90	0,10, 0,07	40	83		
192	(1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		15,3	42,6		9	22		
193	(1-(4-clorobenzoil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		22,3	55,2		14	35		
194	(1-(4-clorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,11	54, 52,1	87,5, 86,4	0,09	32, 27	76, 76		
195	(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,15	53	89,1	0,08	40	86		
196	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,19	47,7, 57	87,7, 89 9	0,11, 0,33, 0,13, 0,21	32, 34	78, 81		4,84, 1,6 ± 0,2
197	(1-(4-clorobenzoil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		27,9, 35,4	85,8, 82,6	0,2	18, 15	67, 62		0,66 ± 0,13
198	(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,32	46,7	81,7	0,17	27	68		
199	(1-(4-fluorobenzoil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo		44,7	83,4		28	72		
200	(1-(4-fluorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo	0,16	57,3	84,8	0,08	32	75		

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (μm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 μM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 μM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (μM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición npи 0,1 μM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 μM	FAAH de cerebro humano (10 μM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (μM)
201	(1–(ciclohexilcarbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo		24,3	69,5		8	41		
202	(5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					29	75		
203	(6–cloro–1–(3–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–1	22		
204	(6–cloro–1–(3–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–6	7		
205	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	1,71 ± 1,4 (n=6)			0,7, 2,3, 2,3, 0,72, 2,93				5,51, 5,4 ± 3, 12,6 ± 5,75, 4,2 ± 1,3
206	(6–cloro–1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–7	34		
207	(6–cloro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo					4	27		
208	(6–fluoro–1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo		33,6	79,7		20	58		
209	(6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	0,053	74,8	88,5	0,08	54	82		
210	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(2–tienilcarbonil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–11	21		
211	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	0,32	54,8	79,5	0,11	37	72		
212	(1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	0,15	51,7	89,9	0,06	36	82		
213	(1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo		36,2	79,4		24	65		
214	(5–fluoro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)(oxo)acetato de metilo					–13	–2		
215	(5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)benzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–3	27		
216	(5–hidroxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)benzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					6	42		
217	(5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)benzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo		43,4	86,8		34	77		
218	(6–cloro–1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo		37,1	81,1		14	61		
219	(6–cloro–1–((5–cloro–2–tienil)carbonil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–1	22		
220	(6–cloro–1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo		24	63,6		13	44		
221	(6–cloro–2,5–dimetil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					0	23		
222	(6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	1	19,6	65,1	0,66	–4	26		
223	(6–fluoro–2,5–dimetil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo					–2	35		
224	(6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–((5–metil–2–tienil)carbonil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo		43,2	80,8		26	73		
225	1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–carboxilato de metilo					–13	–9		

Fila	Compuesto	AMCAA de cerebro de rata de FAAH IC50 (µm)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (0,1 µM)	AMCAA de cerebro de rata de FAAH Porcentaje de inhibición (1 µM)	FAAH de cerebro de rata IC50 (µM)	FAAH de cerebro de rata Porcentaje inhibición при 0,1 µM	FAAH de cerebro de rata Porcentaje de inhibición a 1 µM	FAAH de cerebro humano (10 µM) porcentaje de inhibición	FAAH de cerebro humano IC50 (µM)
226	N–((1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)–b–alaninato de metilo				2,22				
227	N–((1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)glicina								139 ± 8,5
228	N–((6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetil)glicina							–18,7	
229	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo				1,35, 4,12				
230	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de propilo								36,46
231	(1–(4–clorobenzoil)–6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de sec–butilo				13,27				
232	(6–cloro–1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de sec–butilo								88,6

Fila	Nombre químico	FAAH de rata IC_{50} (μM)	FAAH humana IC_{50} (μM)
1	(1–bencil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	10–50
2	ácido (2E)–3–(5–metoxi–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrílico	1–10	no determinado
3	(5–metoxi–1,2–dimetil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	>100
4	(5–metoxi–2–metil–1–fenil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	50–100
5	(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(3–piridin–2–il–1,2,4–oxadiazol–5–il)metanona	<1	<1
6	(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	<1
7	(1–(2–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	50–100
8	(1–(3,4–diclorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	10–50
9	(1–(3,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	1–10
10	O–metiloxima de (1–(3,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	>100
11	(1–(3,5–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	10–50
12	(1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	50–10	10–50
13	(1–(4–bromobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
14	(1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
15	(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	>100
16	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)((1,3)oxazolo(4,5–b)piridin–2–il)metanona	<1	<1
17	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(3–piridin–2–il–1,2,4–oxadiazol–5–il)metanona	<1	<1
18	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–fenil–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
19	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	<1
20	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–2–tienil)metanona	1–10	50–100
21	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–3–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
22	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–4–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
23	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–(2–furil)–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	<1
24	(1–(4–clorofenil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	50–10	10–50
25	(1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
26	(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	50–100
27	(5–cloro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	50–100
28	(5–cloro–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	>100
29	(5–hidroxi–2–metil–1–(4–(metilbencil)–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	10–50
30	(5–metoxi–1–(2–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	>100	>100
31	(5–metoxi–1–(3–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	>100
32	(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(3–piridin–2–il–1,2,4–oxadiazol–5–il)metanona	<1	<1
33	(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10

Fila	Nombre químico	FAAH de rata IC_{50} (μM)	FAAH humana IC_{50} (μM)
34	(5–metoxi–1–(4–metoxifenil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	>100	>100
35	(5–metoxi–2–metil–1–(4–(metilbencil)–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
36	(1–((4–metilfenil)sulfonil)–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	>100
37	(1–((5–cloro–2–tienil)metil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	1–10
38	(1–(2–(4–clorofenil)etil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	10–50
39	(1–(3–(4–clorofenil)propil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	50–10	>100
40	(5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	10–50	50–100
41	(5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)bencil)–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	1–10	10–50
42	1–(4–clorobencil)–N,5–dimetoxi–N,2–dimetil–1H–indol–3–carboxamida	1–10	10–50
43	1–(4–clorobencil)–N–ciclohexil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–carboxamida	50–10	>100
44	1–(4–clorobencil)–N–ciclopropil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–carboxamida	10–50	>100
45	1–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–morfolin–4–il–2–oxoetanona	10–50	10–50
46	2–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–1–(5–piridin–2–il–1,3–оксазол–2–il)etanona	10–50	50–100
47	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10	1–10
48	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1	<1
49	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	1–10	1–10
50	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10	10–50
51	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–2–ilacetamida	1–10	1–10
52	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1	<1
53	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10	1–10
54	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	<1	<1
55	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1	<1
56	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	<1
57	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–hidroxipiridin–2–il)–2–oxoacetamida	<1	<1
58	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1	<1
59	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexilacetamida	1–10	10–50
60	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10	1–10
61	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropilacetamida	10–5	>100
62	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–metoxi–N–metilacetamida	1–10	1–10
63	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1	<1
64	3–(1–(4–clorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–1,1,1–trifluoroacetona	1–10	10–50
65	(1–benzoil–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	1–10
66	(1–benzoil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	1–10

Fila	Nombre químico	FAAH de rata IC_{50} (μM)	FAAH humana IC_{50} (μM)
67	(2E)–3–(5–cloro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acrilato de metilo	<1	1–10
68	(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(oxo)acetato de metilo	1–10	1–10
69	(1–(4–fluorobenzoil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	no determinado
70	(6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	no determinado
71	(6–fluoro–5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbenzoil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	no determinado
72	(5,6–dicloro–2–metil–1–(3–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	1–10	>100
73	(5–cloro–2–metil–1–(3–(trifluorometil)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	10–50
74	(6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)acetato de metilo	<1	no determinado
75	1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–carboxilato de metilo	1–10	10–50
76	N–ciclohexil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	1–10
77	N–ciclohexil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	10–50	1–10
78	N–ciclohexil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	10–50
79	N–ciclopropil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	1–10
80	N–ciclopropil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	>100	>100
81	N–ciclopropil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	10–50
82	URB597 (control positivo)	<1	<1

Fig. 9C

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro de rata FAAH IC50 (μM)	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μM)
1	O–metiloxima de (Z)–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
2	O–metiloxima de (Z)–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
3	O–metiloxima de (1–(4–bromobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
4	O–metiloxima de (5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)(5–piridin–2–il–1,3,4–oxadiazol–2–il)metanona	<1	1–10
5	1–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–morfolin–4–il–2–oxoetanona	1–10	1–10
6	1–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–morfolin–4–il–2–oxoetanona	10–50	10–50
7	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	no determinado	<1
8	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1	<1
9	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	<1
10	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	no determinado	<1
11	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
12	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metoxi–2–metilfenil)–2–oxoacetamida	no determinado	1–10
13	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1	<1
14	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10	1–10
15	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1	<1
16	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	<1
17	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1	<1
18	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	10–50	10–50
19	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	1–10	1–10
20	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	10–50	<1
21	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	>100	>100
22	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	10–50	10–50
23	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	no determinado	<1
24	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	no determinado	<1
25	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	no determinado	<1
26	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	no determinado	<1
27	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
28	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	1–10	1–10
29	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10	10–50
30	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1	<1
31	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	no determinado
32	2–(1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	no determinado	<1
33	2–(1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	<1
34	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	1–10	1–10

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro de rata FAAH IC50 (μM)	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μM)
35	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-3-ilacetamida	no determinado	<1
36	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-4-ilacetamida	no determinado	<1
37	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-pirimidin-4-ilacetamida	no determinado	<1
38	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida	<1	<1
39	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxo-N-piridin-2-ilacetamida	10-50	1-10
40	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-(fenilsulfonil)acetamida	>100	>100
41	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-fenilacetamida	<1	<1
42	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piperidin-1-ilacetamida	1-10	1-10
43	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-2-ilacetamida	<1	<1
44	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-3-ilacetamida	<1	<1
45	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-4-ilacetamida	<1	<1
46	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-pirimidin-4-ilacetamida	<1	<1
47	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-clorofenil)-2-oxoacetamida	1-10	<1
48	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida	<1	<1
49	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-fluorofenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
50	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxifenil)-2-oxoacetamida	>100	10-50
51	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3,5-diclorofenil)-2-oxoacetamida	no determinado	<1
52	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
53	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-fluorofenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
54	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-hidroxipiridin-2-il)-2-oxoacetamida	<1	<1
55	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
56	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxoacetamida	>100	>100
57	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-clorofenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
58	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-fluorofenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
59	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(4-metoxifenil)-2-oxoacetamida	<1	<1
60	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-oxoacetamida	<1	<1
61	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-ciclohexil-2-oxoacetamida	<1	<1
62	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-2-oxoacetamida	1-10	<1
63	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-ciclopropil-2-oxoacetamida	1-10	1-10
64	2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-metil-2-oxo-N-fenilacetamida	1-10	<1
65	2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-3-ilacetamida	no determinado	>10
66	2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piperidin-4-ilacetamida	no determinado	>10
67	2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1H-indol-3-il)-N-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoacetamida	no determinado	>10
68	2-(2-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-N-piridin-3-ilacetamida	<1	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro de rata FAAH IC50 (μM)	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μM)
69	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1	<1
70	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1	<1
71	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1	<1
72	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1	<1
73	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1	<1
74	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–1–ilacetamida	10–50	1–10
75	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	<1	<1
76	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	no determinado	<1
77	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	no determinado	<1
78	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
79	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
80	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
81	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1	<1
82	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10	1–10
83	N–(2,4–diclorobencil)–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	>100	>100
84	N–(3–clorofenil)–2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	no determinado	<1
85	N–(4–clorobencil)–2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	>100	>100
86	N–bencil–2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	1–10
87	N–ciclohexil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1	<1
88	N–ciclohexil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	1–10
89	N–ciclohexil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	10–50	1–10
90	N–ciclohexil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	10–50
91	N–ciclopropil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	1–10
92	N–ciclopropil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	>100	10–50
93	N–ciclopropil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10	10–50
94	URB597 (control positivo)	<1	<1

Fig. 9D

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
1	1–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–morfolin–4–il–2–oxoetanona	1–10
2	1–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–morfolin–4–il–2–oxoetanona	10–50
3	2–(1–bencil–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
4	2–(1–bencil–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
5	2–(1–bencil–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
6	2–(5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	>5
7	2–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
8	2–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(3–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
9	2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
10	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
11	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
12	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
13	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
14	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
15	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
16	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
17	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4,5–dimetil–1,3–tiazol–2–il)–2–oxoacetamida	<1
18	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metoxi–2–metilfenil)–2–oxoacetamida	1–10
19	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metil–1,3–tiazol–2–il)–2–oxoacetamida	<1
20	2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metilisoксазол–3–il)–2–oxoacetamida	<1
21	2–(1–(2,4–difluorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
22	2–(1–(2,4–difluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
23	2–(1–(2,4–difluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
24	2–(1–(2–cloro–4–fluorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
25	2–(1–(2–cloro–4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
26	2–(1–(2–cloro–4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
27	2–(1–(2–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
28	2–(1–(3–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
29	2–(1–(4–cloro–2–fluorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
30	2–(1–(4–cloro–2–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
31	2–(1–(4–cloro–2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
32	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
33	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10
34	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
35	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
36	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
37	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
33	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
39	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
40	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
41	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1
42	2–(1–(4–clorobencil)–2,5–dimetil–1H–pirrol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1

1050

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
43	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	10–50
44	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	1–10
45	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
46	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	>100
47	2–(1–(4–clorobencil)–2–isopropil–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	10–50
48	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
49	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
50	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
51	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
52	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
53	2–(1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
54	2–[1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
55	2–[1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
56	2–[1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	1–10
57	2–[1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	10–50
58	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
59	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
60	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
61	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
62	2–(1–(4–clorobencil)–5–etoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
63	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
64	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
65	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
66	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
67	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
68	2–(1–(4–clorobencil)–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
69	2–(1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
70	2–(1–(4–clorobencil)–5–hidroxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
71	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	<1
72	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
73	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
74	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
75	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
76	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	1–10
77	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–(3–(trifluorometoxi)fenil)acetamida	<1
78	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–(3–(trifluorometil)fenil)acetamida	<1
79	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–1,3–tiazol–2–ilacetamida	<1
80	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
81	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10
82	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	<1
83	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
84	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1

105 L

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
85	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
86	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2,6–difluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
87	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
88	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
89	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–etoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
90	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
91	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–fluoropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
92	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxifenil)–2–oxoacetamida	10–50
93	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
94	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3,5–diclorofenil)–2–oxoacetamida	<1
95	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–cloro–4–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
96	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
97	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–etoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
98	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–etilfenil)–2–oxoacetamida	<1
99	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
100	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–fluoropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
101	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–hidroxipiridin–2–il)–2–oxoacetamida	<1
102	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
103	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metilfenil)–2–oxoacetamida	<1
104	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4,5–dimetil–1,3–tiazol–2–il)–2–oxoacetamida	>100
105	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
106	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
107	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
108	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4–metoxipiridin–2–il)–2–oxoacetamida	<1
109	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(4–metil–1,3–tiazol–2–il)–2–oxoacetamida	<1
110	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metoxipiridin–2–il)–2–oxoacetamida	<1
111	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(5–metilisoксазол–3–il)–2–oxoacetamida	<1
112	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(6–etoxipiridin–3–il)–2–oxoacetamida	1–10
113	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(6–metoxipiridin–2–il)–2–oxoacetamida	<1
114	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(6–metoxipiridin–3–il)–2–oxoacetamida	<1
115	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(6–metoxipirimidin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
116	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1
117	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–N–metil–2–oxoacetamida	<1
118	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10
119	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–isoксазол–3–il–2–oxoacetamida	<1
120	2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–metil–2–oxo–N–fenilacetamida	<1
121	2–(1–(4–clorobencil)–7–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	>10
122	2–(1–(4–clorobencil)–7–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	>10
123	2–(1–(4–clorobencil)–7–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	>10
124	2–(1–(4–fluorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
125	2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
126	2–(1–(2–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
127	2–(1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
128	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–3–ilacetamida	<1
129	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
130	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
131	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
132	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
133	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
134	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
135	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
136	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
137	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
138	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
139	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
140	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1
141	2–(2–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
142	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
143	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
144	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
145	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
146	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
147	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–fluorofenil)–2–oxoacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
148	2–(2–cloro–1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
149	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piperidin–1–ilacetamida	1–10
150	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–2–ilacetamida	<1
151	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–piridin–4–ilacetamida	<1
152	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxo–N–pirimidin–4–ilacetamida	<1
153	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–cloropiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
154	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
155	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–clorofenil)–2–oxoacetamida	<1
156	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(3–metoxifenil)–2–oxoacetamida	<1
157	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclohexil–2–oxoacetamida	<1
158	2–(5–cloro–1–(4–clorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–ciclopropil–2–oxoacetamida	1–10
159	2–(5–cloro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
160	2–(5–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
161	2–(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
162	2–(5–metoxi–2–metil–1–(4–metilbencil)–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
163	2–(1–((6–cloropiridin–3–il)metil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
164	2–(5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometoxi)bencil)–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	1–10
165	2–(5–metoxi–2–metil–1–(4–(trifluorometil)bencil)–1H–indol–3–il)–N–(2–metoxipiridin–4–il)–2–oxoacetamida	<1
166	N–(2–cloropiridin–4–il)–2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
167	N–(2–cloropiridin–4–il)–2–(1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
168	N–(2–cloropiridin–4–il)–2–(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1

Fila	Nombre IUPAC	Extracto de cerebro humano FAAH IC50 (μm)
169	N–(3–clorofenil)–2–(1–(2,4–diclorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
170	N–(3–clorofenil)–2–(1–(4–fluorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
171	N–(3–clorofenil)–2–(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
172	N–(3–clorofenil)–2–(1–(6–cloropiridin–3–il)metil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
173	N–(3–fluorofenil)–2–(5–metoxi–1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
174	N–bencil–2–(1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10
175	N–ciclohexil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2,5–dimetil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	<1
176	N–ciclohexil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10
177	N–ciclohexil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10
178	N–ciclohexil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	10–50
179	N–ciclopropil–2–(1–(2,4–diclorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	1–10
180	N–ciclopropil–2–(1–(4–fluorobencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	>100
181	N–ciclopropil–2–(1–(4–metoxibencil)–2–metil–1H–indol–3–il)–2–oxoacetamida	10–50
182	URB597 (control positivo)	<1

Fig. 9D

Fila	Compuesto	Desplazamiento a 10 µM	Desplazamiento a 1 µM
1	ácido [6–cloro–1–(4–clorobencil)–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético[A]	39%	14%
2	ácido (6–fluoro–5–hidroxi–2–metil–1–[4–((trifluorometil)tio]benzoil)–1H–indol–3–il)acético[A]	13%	12%
3	ácido [1–(1,3–benzotiazol–2–ilmetil)–6–cloro–5–metoxi–2–metil–1H–indol–3–il]acético[A]	35%	10%
4	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[4–((trifluorometil)tio)bencil]–1H–indol–3–il)acético[A]	43%	19%
5	ácido {6–cloro–1–[(5–cloro–2–tienil)carbonil]–5–fluoro–2–metil–1H–indol–3–il}acético[A]	35%	10%
6	ácido (6–cloro–2,5–dimetil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il)acético[B]	72%	13%
7	ácido (6–cloro–5–metoxi–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il)acético[B]	78%	18%
8	ácido (6–cloro–5–fluoro–2–metil–1–[3–(trifluorometoxi)bencil]–1H–indol–3–il)acético[B]	72%	16%

A – El control de ramatroban exhibió el 91% de desplazamiento a 10 mm y el 88% de desplazamiento a 1 mm

B – El control de ramatroban exhibió el 97% de desplazamiento a 10 mm y el 96% de desplazamiento a 1 mm

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-020352- -00000-0000

Fecha: 2009-02-27 16:50:05 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1058

ercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 20
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Naoto

Firma Responsable

Fecha 27-02-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	09 20352
	Solicitud internacional	PCT/US2007/075332
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3438

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 20352

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	09 20352
	Solicitud internacional	PCT/US2007/075332
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3439

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAR. 2009
adpa11