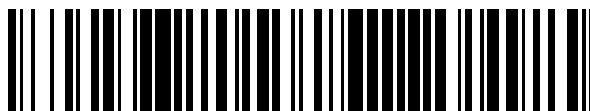


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 087**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011 E 11707330 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2542554**

54 Título: **Procesos para la preparación de moduladores del receptor S1P1 y formas cristalinas de los mismos**

30 Prioridad:

03.03.2010 US 339362 P

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

01.02.2016

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**JONES, ROBERT M.;
BUZARD, DANIEL J.;
GHARBAOUI, TAWFIK;
JOHNSON, BENJAMIN R.;
KASEM, MICHELLE;
SCHRADER, THOMAS O. y
STIRN, SCOTT**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 558 087 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos para la preparación de moduladores del receptor S1P1 y formas cristalinas de los mismos

5 **Campo de la invención**

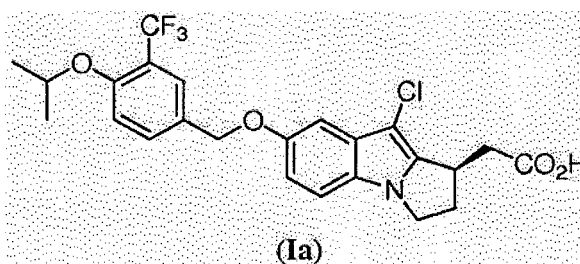
La presente invención se refiere a las sales, a los procesos y a los intermedios de procesos útiles en la preparación del ácido (*R*)-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia), a las sales y a las formas cristalinas de los mismos. El compuesto ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético ha sido identificado como un modulador del receptor S1P1 que es útil en el tratamiento de los trastornos asociados al receptor S1P1, por ejemplo, las enfermedades y los trastornos mediados por linfocitos, el rechazo de trasplantes, las enfermedades y los trastornos autoinmunes, las enfermedades y los trastornos inflamatorios (por ejemplo, las afecciones inflamatorias agudas y crónicas), el cáncer y las afecciones caracterizadas por un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas con la angiogénesis tal como la que puede ser patológica (por ejemplo, como puede aparecer en la inflamación, en el desarrollo tumoral y en la aterosclerosis).

Antecedentes de la invención

Se ha demostrado que los agonistas del receptor S1P1 poseen al menos actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias, y/o hemostáticas, por ejemplo, en virtud de la modulación del tráfico leucocitario, del secuestro linfocitario en los tejidos linfoides secundarios y/o de la mejora de la integridad vascular. Por consiguiente, los agonistas del receptor S1P1 pueden ser útiles como agentes inmunosupresores para, al menos, las enfermedades y los trastornos autoinmunes, las enfermedades y los trastornos inflamatorios (por ejemplo, las afecciones inflamatorias agudas y crónicas), el rechazo de trasplantes, el cáncer y/o las afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas a la angiogénesis tal como la que puede ser patológica (por ejemplo, como puede aparecer en la inflamación, en el desarrollo tumoral y en la aterosclerosis) con menos efectos secundarios tales como el deterioro de las respuestas inmunitarias a la infección sistémica.

Los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) 1-5 constituyen una familia de receptores acoplados a proteína G que contienen siete dominios transmembrana. Estos receptores, denominados S1P1 a S1P5 (anteriormente denominados receptor del gen de diferenciación endotelial (EDG) 1, 5, 3, 6 y 8, respectivamente; Chun *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 54: 265-259, 2002), se activan a través de la unión a la esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación de la esfingosina catalizada por la esfingosina cinasa. Los receptores S1P1, S1P4 y S1P5 activan la Gi pero no la Gq, mientras que los receptores S1P2 y S1P3 activan tanto la Gi como la Gq. El receptor S1P3, pero no el receptor S1P1, responde a un agonista con un aumento del calcio intracelular.

En vista de la creciente demanda de agonistas de S1P1 útil en el tratamiento de los trastornos asociados al receptor S1P1, el compuesto ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia):



ha surgido como un nuevo compuesto importante, véase la solicitud de patente PCT, N° de Serie PCT/US2009/004851. En consecuencia, se necesitan nuevas y eficientes vías que conduzcan al ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, a las sales, a los intermedios y a las formas cristalinas relacionadas con los mismos. Los procesos y los compuestos descritos en el presente documento ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

50 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona, entre otros, las sales, las formas cristalinas y los procesos para la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmulas (Ia).

Los procesos e intermedios de la presente invención son útiles en la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. El compuesto ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético es útil en el tratamiento de los

trastornos asociados al receptor S1P1, tales como, la psoriasis y la esclerosis múltiple.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las sales y a las formas cristalinas del mismo seleccionadas entre el grupo que consiste en:

- 5 Sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 10 Hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Hidrato de la sal de etilendiamina (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 15 Sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 20 Sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; y
 25 Sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

10 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

15 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno autoinmunes en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

20 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorios en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

25 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de una infección o una enfermedad microbianas en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

30 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de una infección o una enfermedad virales en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

35 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento del cáncer en un individuo que comprende administrar al individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento.

40 También se describen en el presente documento los métodos para el tratamiento de un trastorno en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, en los que dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, lesión miocárdica por isquemia-reperfusión, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, gastritis, polimiositis, tiroiditis ,vitíligo, hepatitis y cirrosis biliar.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno autoinmunes.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatoria.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección o una enfermedad microbianas.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe

en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección o una enfermedad virales.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado entre el grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, lesión miocárdica por isquemia-reperusión, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, gastritis, polimiositis, tiroiditis, vitíligo, hepatitis y cirrosis biliar.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante la terapéutica.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno autoinmunes.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorios.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de una infección o una enfermedad microbianas.

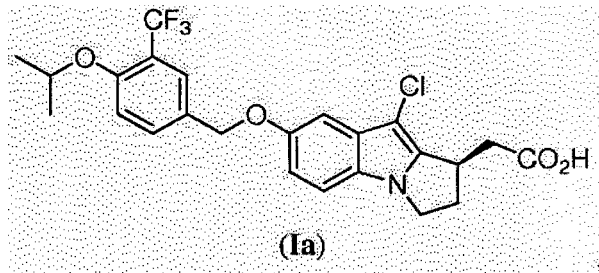
40 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de una infección o una enfermedad virales.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, cada una como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado entre el grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, lesión miocárdica por isquemia-reperusión, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, gastritis, polimiositis, tiroiditis, vitíligo, hepatitis y cirrosis biliar.

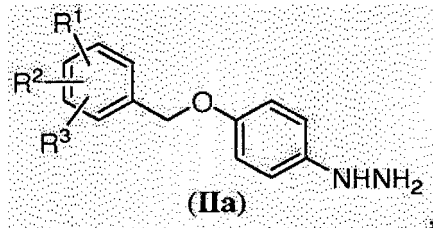
50 Un aspecto de la presente invención se refiere a procesos para la preparación de composiciones que comprenden la mezcla de una sal o una forma cristalina, cada una como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 También se describen en el presente documento, entre otros, los procesos para la preparación de una sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**Ia**):

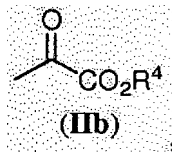


que comprende las siguientes etapas:

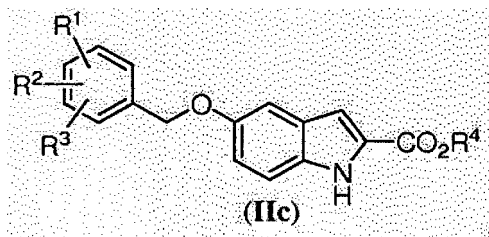
- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIa) o una sal del mismo:



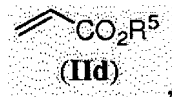
- 10 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; con un compuesto de:



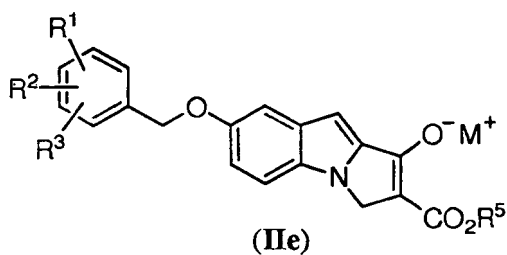
- 15 en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄; en presencia de un ácido de la etapa de formación de indol y un disolvente de la etapa de formación de indol para formar un compuesto de Fórmula (IIc):



- 20 b) ciclar el compuesto de Fórmula (IIc) con un compuesto de Fórmula (II d):

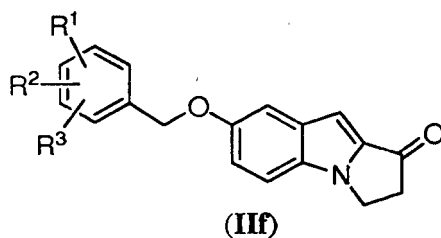


- 25 en la que R⁵ es alquilo C₁-C₄; en presencia de una base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino y un disolvente de la etapa de ciclación para formar un compuesto de Fórmula (IIe) o un tautómero ceto del mismo:



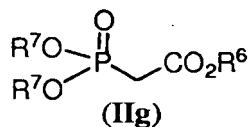
en la que M es un metal alcalino o H;

- 5 c) descarboxilar el compuesto de Fórmula (IIe) o un tautómero ceto del mismo, en presencia de un ácido de Brønsted y agua para formar un compuesto de Fórmula (IIf):



d) olefinar el compuesto de Fórmula (IIf) con un compuesto de Fórmula (IIg):

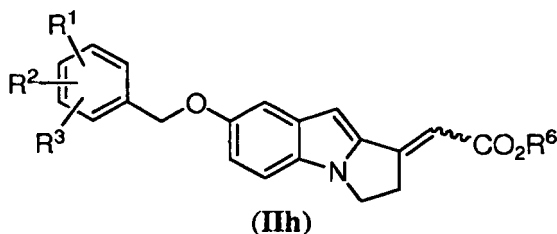
10



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄; y cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄;

15

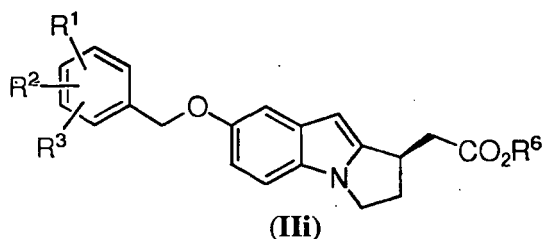
en presencia de una base de la etapa de olefinación y un disolvente de la etapa de olefinación para formar un compuesto de Fórmula (IIh):



e) reducir el compuesto de Fórmula (IIh) en presencia de:

20

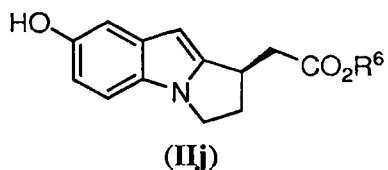
- i) un ligando de fosfina quirral;
 ii) un catalizador de Cu;
 iii) un reactivo de hidruro;
 iv) un disolvente de la etapa de reducción; y
 25 v) opcionalmente un alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido,
 para formar un compuesto de fórmula (III):



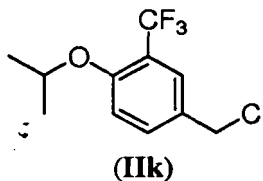
30

f) desproteger el compuesto de Fórmula (III) en presencia de hidrógeno, un catalizador de paladio y un disolvente

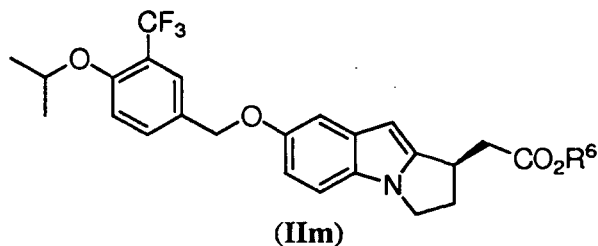
de la etapa de desprotección, para formar un compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo:



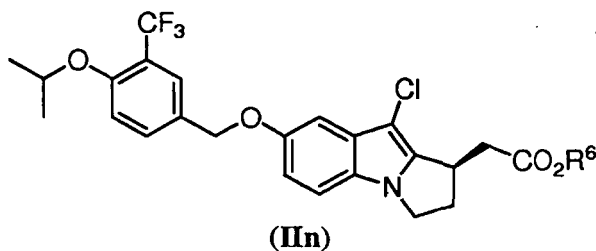
- 5 g) alquilar el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo, con 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIk):



- 10 en presencia de una base de la etapa de alquilación y un disolvente de la etapa de alquilación para formar un compuesto de Fórmula (IIm) o una sal del mismo:



- 15 h) clorar el compuesto de Fórmula (IIm) o una sal del mismo, con un agente de cloración en presencia de un disolvente de la etapa de cloración para formar un compuesto de Fórmula (IIn):



- 20 i) hidrolizar el compuesto de Fórmula (IIn) en presencia de una base de la etapa de hidrólisis y de un disolvente de la etapa de hidrólisis para formar el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;

- y
25 j) poner en contacto el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético con L-lisina o una sal de la misma, en presencia de un disolvente de la etapa de contacto y H₂O para formar la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a uno o más de los procesos como se han descrito anteriormente en las Etapas de a) hasta j), proporcionados ya sea por separado o juntos, que son útiles en la preparación de un intermedio para su uso directamente o indirectamente en la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia), las sales y/o las formas cristalinas de los mismos.

35 Estos y otros aspectos de la invención desvelada en el presente documento se expondrán con mayor detalle a medida que avanza la divulgación de la patente.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra que contiene una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-
5 a]indol-1-il)acético (Difractómetro de Rayos X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; de 5,0 a 40,0°2θ).

La **Figura 2** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una muestra que contiene una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-
a]indol-1-il)acético (DSC TA Instruments Q2000; 10 °C/min). La **Figura 2** también representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contiene una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-
10 isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (TGA TA Instruments Q50000 en celda abierta; 10 °C/min).

La **Figura 3** muestra un perfil de sorción de humedad dinámica de una muestra que contiene una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

La **Figura 4** muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-
15 1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Difractómetro de Rayos X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; 5,0 a 40,0°2θ).

La **Figura 5** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-
20 dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (DSC Q2000 TA Instruments; 10 °C/min). La figura 5 también representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-
il)acético (TGA TA Instruments Q50000 en celda abierta; 10 °C/min).

La **Figura 6** muestra un perfil de sorción de humedad dinámica de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-
25 a]indol-1-il)acético.

La **Figura 7** muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-
2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Difractómetro de Rayos X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; de 5,0
30 a 40,0° 2θ).

La **Figura 8** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-
(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (DSC TA Instruments Q2000; 10 °C/min). La **Figura 8** también representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contiene
35 una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (TGA TA Instruments Q50000 en celda
abierta; 10 °C/min).

La **Figura 9** muestra un perfil de sorción de humedad dinámica de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-
40 pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

La **Figura 10** muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi 3-
(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Difractómetro de Rayos X de Polvo
PANalytical X'Pert Plus; de 5,0 a 40,0° 2θ).

La **Figura 11** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-
(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (DSC TA Instruments Q2000; 10 °C/min). La **Figura 11** también representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contiene
45 una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (TGA TA Instruments Q50000 en celda
abierta; 10 °C/min).

La **Figura 12** muestra un perfil de sorción de humedad dinámica de una muestra que contiene una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-
2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

La **Figura 13** muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-
50 isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Difractómetro de Rayos X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; de 5,0 a 40,0° 2θ).

La **Figura 14** muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una muestra que contiene una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-
60 isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (DSC TA Instruments Q2000; 10 °C/min). La **Figura 14** también representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una
muestra que contiene una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
(TA Instruments TGA Q5000 en celda abierta; 10 °C/min).

La **Figura 15** muestra el efecto de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-
65 (trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético en el Ensayo de Disminución de Linfocitos

Periféricos (PLL) después de una dosis oral de 0,3 mg/kg (metilcelulosa al 0,5 % en agua) en ratones BALB/c. La **Figura 16** muestra el efecto del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético en el Ensayo de Disminución de Linfocitos Periféricos (PLL) después de una dosis oral de 1,0 mg/kg (metilcelulosa al 0,5 % en agua) en ratas machos Sprague-Dawley.

5 La **Figura 17** muestra el efecto de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético en el ensayo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) después de la dosificación oral diaria de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg y 1,0 mg/kg desde el día 3 hasta el día 21.

10 Descripción detallada de la invención

Definiciones

15 Para mayor claridad y coherencia, se utilizarán las siguientes definiciones a lo largo del presente documento de patente.

El término "**agonista**" se refiere a un resto que interacciona y activa el receptor, tal como, el receptor S1P1 e inicia una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular tras la unión al receptor o potencian la unión del GTP a las membranas.

20 El término "**hidrato**" como se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto de la invención o a una sal del mismo, que incluyen además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

25 La expresión "**que necesite el tratamiento**" y la expresión "**que necesite el mismo**", cuando se refieren al tratamiento se utilizan indistintamente para significar un juicio realizado por un asistente (por ejemplo, un médico, el personal de enfermería, el personal de enfermería especialista, etc. en el caso de los seres humanos; un veterinario en el caso de los animales, incluyendo los mamíferos no humanos) por el que un individuo o un animal requiere o se beneficiará del tratamiento. Este juicio se realiza basándose en una diversidad de factores que están en el campo de la pericia de un asistente, pero que incluye el conocimiento de que la persona o el animal está enfermo o se enfermará, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que es tratable mediante los compuestos de la invención. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden utilizarse de una manera protectora o preventiva; o los compuestos de la invención pueden utilizarse para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

35 El término "individuo" se refiere a cualquier animal, incluyendo los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates y más preferentemente seres humanos.

40 La expresión "**modular o modulación**" se refiere a un aumento o una disminución de la cantidad, la calidad, la respuesta o el efecto de una actividad, una función o una molécula particulares.

45 La expresión "**composición farmacéutica**" se refiere a una composición que comprende al menos un principio activo; incluyendo pero no limitado a, las sales, las solvatos y los hidratos de los compuestos de la presente invención; con lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Aquellos expertos en la materia entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un principio activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

50 El término "**solvato**" como se utiliza en el presente documento significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, atóxicos y/o aceptables para la administración a los seres humanos en cantidades traza.

55 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico o asistente; o en un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

60 (1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología) y

65 (3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir

la patología y/o la sintomatología).

La expresión "**hacer reaccionar**" se utiliza en el presente documento como se sabe en la técnica y generalmente se refiere a reunir los reactivos químicos de una forma que permita su interacción a nivel molecular para conseguir una transformación química o física de al menos un reactivo químico.

5

Grupo químico, resto o radical

La expresión "alcoxi C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo C₁-C₄, como se define en el presente documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el término alcoxi se refiere a 1 a 3 carbonos; algunas realizaciones a 1 a 3 carbonos; y algunas realizaciones a 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y similares.

10

El término "**alquilo**" se refiere a un radical de carbono lineal o ramificado. En algunas realizaciones, la expresión "**alquilo C₃-C₈**" se refiere a un radical alquilo que contiene de 3 a 8 carbonos. En algunas realizaciones, la expresión "**alquilo C₁-C₆**" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 6 carbonos. En algunas realizaciones, la expresión "**alquilo C₁-C₅**" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 5 carbonos. En algunas realizaciones, la expresión "**alquilo C₁-C₄**" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutilo [es decir, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-hexilo, y similares.

15

20

El término "**halógeno**" o "**halo**" se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

La expresión "**haloalcoxi C₁-C₄**" se refiere a un haloalquilo C₁-C₄, como se define en el presente documento, que está directamente unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

25

La expresión "**haloalquilo C₁-C₄**" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con un solo halógeno hasta totalmente sustituido y un haloalquilo C₁-C₄ totalmente sustituido puede estar representado por la fórmula C_nL_{2n+1} en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; cuando está presente más de un halógeno entonces pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br y I, preferentemente F, algunas realizaciones tienen de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones tienen de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen de 1 a 3 carbonos y algunas realizaciones tienen de 1 o 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometil, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

30

35

El término "**nitro**" se refiere al grupo -NO₂.

La expresión "**alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido**" se refiere a un alcohol 2º o a un alcohol 3º que contienen de C₃ a C₈ carbonos. Los ejemplos de un "alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido" incluyen, isopropanol, alcohol *t*-butílico, 2-metilbutan-2-ol, 2,3-dimetilbutan-2-ol, 2,3,3-trimetilbutan-2-ol, 3-metilpentan-3-ol, 3-etilpentan-3-ol y similares.

40

Sales y formas cristalinas

La presente invención se refiere, entre otras, a las sales del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**) y a las formas cristalinas de las mismas.

45

La presente invención se refiere además a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

50

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

55

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

60

Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

65

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

20 Sales y formas cristalinas

Las formas cristalinas de las sales y del ácido libre del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético pueden identificarse por sus firmas de estado sólido únicas con respecto a, por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de rayos X de polvo (PXRD) y otros métodos de estado sólido. La caracterización adicional con respecto al contenido de agua o de disolvente de las formas cristalinas puede medirse por cualquiera de los siguientes métodos, por ejemplo, el análisis termogravimétrico (TGA), la DSC y similares. Para la DSC, se sabe que las temperaturas que se observan para los eventos térmicos dependerán de la pureza de la muestra y también pueden depender de la tasa de cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de la muestra y del instrumento particular empleado. Por tanto, los valores presentados en el presente documento en relación a los termogramas de DSC pueden variar en más o menos aproximadamente 5 °C. Los valores presentados en el presente documento en relación a los termogramas de DSC también pueden variar en más o menos aproximadamente 20 julios por gramo. Para la PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de las muestras, del procedimiento de montaje de la muestra y del instrumento particular empleado. Además, la variación de los instrumentos y otros factores a menudo puede afectar a los valores de 2θ. Por tanto, las asignaciones máximas de los patrones de difracción pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2°. Para el TGA, las características de temperatura presentadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente 5 °C. Los % de cambio de peso del TGA presentados en el presente documento en un intervalo de temperatura especificado pueden variar en más o menos aproximadamente el 2 % de cambio de peso debido a, por ejemplo, variaciones en la calidad de la muestra y en el tamaño de la muestra. La caracterización adicional con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina puede medirse, por ejemplo, mediante sorción de humedad dinámica (DMS). Las características de la DMS presentadas en el presente documento pueden variar en más o menos aproximadamente el 5 % de humedad relativa. Las características de la DMS presentadas en el presente documento también pueden variar en más o menos aproximadamente el 2 % de cambio de peso.

45 A) Ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. (No reivindicado)

50 Un aspecto de la presente invención se refiere a la forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Las propiedades físicas de la forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Método Analítico	Forma cristalina del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético
PXRD	Figura 1: Picos de intensidad relativa de ≥ 20 % a: 7,6, 9,8, 15,1, 15,8, 16,6, 17,1, 18,0, 19,7, 21,1, 21,6, 22,6, 23,1, 24,1, 24,3 y 25,2 en términos de 2θ
TGA	Figura 2: pérdida de peso de $< 0,2$ % hasta aproximadamente 100 °C; y pérdida de peso de $< 1,4$ % hasta aproximadamente 150 °C.
DSC	Figura 2: temperatura de comienzo extrapolada de la endotermita: 179 °C.
DMS	Figura 3: gana menos de aproximadamente el 0,1 % de peso en el intervalo completo de %HR ensayado (del 10 % de HR al 90 % de HR) a 25 °C.

55 La pérdida de peso pequeña que se observa en los datos del TGA sugiere que la forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-

cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético es una forma cristalina anhidra, no solvatada. El termograma de DSC revela además una endotermya con un comienzo a aproximadamente 179 °C.

5 Los datos de la DMS sugieren que la forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético no es higroscópica con una adsorción de menos de aproximadamente el 0,1 % de ganancia de peso en el intervalo completo de %HR ensayado (del 10 % de HR al 90 % de HR) a 25 °C. La ganancia de peso máximo de aproximadamente el 0,06 % se produjo durante la fase de adsorción del ciclo de DMS a aproximadamente el 70 % de humedad relativa.

10 Ciertos picos de difracción de rayos X de polvo de una forma cristalina representativa del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se muestran en la Tabla 2 a continuación.

15

Tabla 2

Forma cristalina del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>a</i>]indol-1-il)acético; Picos de PXRD con una intensidad relativa del 20 % o superior (°2θ)		
Posición del pico (°2θ)	Espaciado-d [Å]	Intensidad relativa (%)
7,6	11,67	38,6
9,8	9,02	97,4
15,1	5,87	57,5
15,8	5,62	43,1
16,6	5,34	33,5
17,1	5,20	60,4
18,0	4,94	52,7
19,7	4,52	23,9
21,1	4,22	28,0
21,6	4,11	41,9
22,6	3,93	44,8
23,1	3,85	33,0
24,1	3,70	100,0
24,3	3,67	60,9
25,2	3,54	27,4

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a aproximadamente 24,1°.

20

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a aproximadamente 9,8°.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 9,8° y aproximadamente 24,1°.

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 9,8°, aproximadamente 15,1°, aproximadamente 17,1° y aproximadamente 24,1°.

35 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 9,8°, aproximadamente 15,1°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 21,6°, aproximadamente 22,6° y aproximadamente 24,1°.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 9,8°, aproximadamente 15,1°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,6°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 21,6°, aproximadamente 22,6°, aproximadamente 23,1°, aproximadamente 24,1° y

aproximadamente 25,2°.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 9,8°, aproximadamente 15,1°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 16,6°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 19,7°, aproximadamente 21,1°, aproximadamente 21,6°, aproximadamente 22,6°, aproximadamente 23,1°, aproximadamente 24,1°, aproximadamente 24,3° y aproximadamente 25,2°.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 174 °C y aproximadamente 184 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 177 °C y aproximadamente 181 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 179 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente 100 °C.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente 100 °C cuando se explora a 10 °C por minuto.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ, a aproximadamente 9,8° y aproximadamente 24,1°; y
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 174 °C y aproximadamente 184 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ, a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 9,8°, aproximadamente 15,1°, aproximadamente 15,8°, aproximadamente 17,1°, aproximadamente 18,0°, aproximadamente 21,6°, aproximadamente 22,6° y aproximadamente 24,1°;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 177 °C y aproximadamente 181 °C; y
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente 100 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $7,6^\circ$, aproximadamente $9,8^\circ$, aproximadamente $15,1^\circ$, aproximadamente $15,8^\circ$, aproximadamente $16,6^\circ$, aproximadamente $17,1^\circ$, aproximadamente $18,0^\circ$, aproximadamente $19,7^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$, aproximadamente $21,6^\circ$, aproximadamente $22,6^\circ$, aproximadamente $23,1^\circ$, aproximadamente $24,1^\circ$, aproximadamente $24,3^\circ$ y aproximadamente $25,2^\circ$;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 179°C ; y
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,2 % hasta aproximadamente 100°C .

B) Sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Las propiedades físicas de una forma cristalina representativa de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Método Analítico	Forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético
PXRD	Figura 4: Picos de intensidad relativa de > 20 % a: 6,9, 11,4, 13,6, 13,7, 19,8, 20,6, 21,7, 22,1 y 22,9 en términos de 2θ .
TGA	Figura 5: pérdida de peso de < 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .
DSC	Figura 5: una primera temperatura de comienzo extrapolada de la endotermia: 215°C ; una segunda temperatura de comienzo extrapolada: 222°C .
DMS	Figura 6: gana menos de aproximadamente el 2,2 % de peso a una HR del 90 % mantenida a 25°C ; gana menos de aproximadamente el 0,25 % de peso después de someterse a un ciclo de adsorción de sorción de humedad dinámica a una humedad relativa de aproximadamente el 90 % seguido de un ciclo de desorción de nuevo a una humedad relativa de aproximadamente el 10 %.

La pérdida de peso insignificante que se observa en los datos del TGA sugiere que la forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético es una forma cristalina hidratada, no solvatada. El termograma de DSC revela además una endotermia con una temperatura de comienzo a aproximadamente 215°C .

Ciertos picos de difracción de rayos X de polvo para una forma cristalina representativa de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de la presente invención se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético;		
Picos de PXRD con una intensidad relativa del 20 % o superior (2θ)		
Posición del pido (2θ)	Espaciado-d [Å]	Intensidad relativa (%)
6,9	12,90	94,6
11,4	7,76	100,0
13,6	6,52	43,4
13,7	6,47	47,0
19,8	4,48	21,1
20,6	4,32	28,7
21,7	4,09	30,9
22,1	4,03	20,7
22,9	3,89	34,6

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $11,4^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-

cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$ y $11,4^\circ$ aproximadamente.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $20,6^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$, aproximadamente $22,1^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 210°C y aproximadamente 220°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 215°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 217°C y aproximadamente 227°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 222°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermya con una temperatura de comienzo

extrapolada de entre aproximadamente 213 °C y aproximadamente 217 °C; y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220 °C y aproximadamente 224 °C.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 215 °C y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 222 °C.

10 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

15 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de adsorción de humedad dinámica que comprende un aumento de peso de menos de aproximadamente el 2,2 % a una HR del 90 % mantenida a 25 °C.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de adsorción de humedad dinámica que comprende un aumento de peso de menos de aproximadamente el 0,25 % después de someterse a un ciclo de sorción de humedad dinámica de absorción hasta aproximadamente el 90 % de HR y un ciclo de desorción de nuevo a aproximadamente el 10 % de HR.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de sorción de humedad dinámica sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.

35 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la **Figura 5**.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$ y aproximadamente $11,4^\circ$; y
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 210 °C y aproximadamente 220 °C.

45 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$ y aproximadamente $11,4^\circ$; y/o
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 210 °C y aproximadamente 220 °C.

50 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213 °C y aproximadamente 217 °C; y
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.

65 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C ; y/o
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $20,6^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$, aproximadamente $22,1^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una primera temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C ; y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C ; y
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $20,6^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$, aproximadamente $22,1^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
- 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una primera temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C ; y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C ; y/o
- 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

C) Hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Las propiedades físicas de una forma cristalina representativa del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Método Analítico	Forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético
PXRD	Figura 7: Picos de intensidad relativa de $> 7\%$ a: 7,6, 10,1, 12,6, 17,6, 19,5, 22,7, 23,1 en términos de 2θ
TGA	Figura 8: Pérdida de peso del 6,6 % hasta aproximadamente 130°C .
DSC	Figura 8: Temperatura de comienzo extrapolada de endotermia 75°C ; temperatura máxima de endotermia: 90°C ; Flujo de calor asociado 150 J/g .
DMS	Figura 9: gana aproximadamente el 2,5 % de peso a una humedad relativa de aproximadamente el 90 % desde aproximadamente el 30 % de humedad relativa a aproximadamente el 90 % de humedad relativa a 25°C

La pérdida de peso significativa que se observa en los datos del TGA indica que la forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético es un hidrato de canal como se demuestra por la pérdida de peso a bajas temperaturas. Este hidrato de canal particular mantiene un peso de aproximadamente el 6,6 % en forma de agua a humedades del 30 %-50 % y 25°C . El termograma de DSC revela además una endotermia de deshidratación con una temperatura de comienzo a 75°C cuando se explora a 10°C por minuto.

Ciertos picos de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de la presente invención se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético; Picos de PXRD con una intensidad relativa del 7 % o superior ($^{\circ}2\theta$)		
Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado-d [Å]	Intensidad relativa (%)
7,6	11,68	16,5
10,1	8,78	16,6
12,6	7,03	100,0
17,6	5,03	18,4
19,5	4,55	10,2
22,7	3,92	17,4
23,1	3,85	7,7

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $12,6^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $17,6^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $12,6^{\circ}$ y aproximadamente $17,6^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $12,6^{\circ}$, aproximadamente $17,6^{\circ}$ y aproximadamente $22,7^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,6^{\circ}$, aproximadamente $12,6^{\circ}$, aproximadamente $17,6^{\circ}$, aproximadamente $22,7^{\circ}$ y aproximadamente $23,1^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,6^{\circ}$, aproximadamente $10,1^{\circ}$, aproximadamente $12,6^{\circ}$, aproximadamente $17,6^{\circ}$, aproximadamente $19,5^{\circ}$, aproximadamente $22,7^{\circ}$ y aproximadamente $23,1^{\circ}$.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermita con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 65°C y aproximadamente 85°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermita con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 70°C y aproximadamente 80°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermita con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 75°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermita con una temperatura máxima de

entre aproximadamente 85 °C y aproximadamente 95 °C.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura máxima de aproximadamente 90 °C.

10 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de aproximadamente 150 julios por gramo.

15 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de sorción de humedad dinámica que comprende una ganancia de peso de aproximadamente el 2,0 % a aproximadamente el 3,0 % de peso por encima del agua de hidratación nominal a una HR de aproximadamente el 85 % a aproximadamente el 92 %.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de sorción de humedad dinámica que comprende una ganancia de peso de aproximadamente el 2,4 % a aproximadamente el 2,6 % de peso por encima del agua de hidratación nominal a una HR de aproximadamente el 89 % a aproximadamente el 91 %.

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de sorción de humedad dinámica sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

35 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 6,6 % hasta aproximadamente 130 °C.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

45 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 12,6° y aproximadamente 17,6°; y
2) un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 6,6 % hasta aproximadamente 130 °C.

50 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

55 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 17,6°, aproximadamente 22,7° y aproximadamente 23,1°; y
2) un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 6,6 % hasta aproximadamente 130 °C.

60 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

65 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 7,6°, aproximadamente 10,1°, aproximadamente 12,6°, aproximadamente 17,6°, aproximadamente 19,5°, aproximadamente 22,7° y aproximadamente 23,1°; y
2) un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 6,6 % hasta aproximadamente 130 °C.

D) Hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere al hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Las propiedades físicas de una forma cristalina representativa del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se resumen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Método Analítico	Forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético
PXRD	Figura 10: Picos de intensidad relativa de > 14 % a: 7,5, 10,0, 12,4, 16,5, 17,4, 19,1, 20,8, 21,1, 21,4 y 22,4 en términos de ° 2θ
TGA	Figura 11: pérdida de peso de aproximadamente el 2,2 % hasta aproximadamente 120 °C
DSC	Figura 11: una temperatura de comienzo extrapolada de la endoterminia a 152 °C
DMS	Figura 12: gana menos de aproximadamente el 3,2 % de peso a una HR del 90 % mantenida a 25 °C; gana menos de aproximadamente el 1,5 % de peso después de someterse a un ciclo de adsorción hasta una HR de aproximadamente el 90 % y un ciclo de desorción de nuevo a una HR de aproximadamente el 10 %.

15 Se observó una pérdida de peso en los datos del TGA para la forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Los datos del TGA indican un hidrato de canal como se demuestra por la pérdida de peso a bajas temperaturas. Este hidrato de canal particular posee un peso de aproximadamente el 2,2 % en forma de agua.

20 El termograma de DSC revela además una endoterminia con una temperatura de comienzo a 152 °C.

Ciertos picos de difracción de rayos X de polvo de una forma cristalina representativa del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de la presente invención se muestran en la Tabla 8 a continuación.

25

Tabla 8

Forma cristalina del hidrato de la sal de sodio del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>a</i>]indol-1-il)acético; Picos de PXRD con una intensidad relativa del 14 % o superior (° 2θ)		
Posición del pico (° 2θ)	Espaciado-d [Å]	Intensidad Relativa (%)
7,5	11,81	14,4
10,0	8,88	79,6
12,4	7,12	100,0
16,5	5,37	35,8
17,4	5,09	49,9
19,1	4,64	15,4
20,8	4,27	16,6
21,1	4,19	16,3
21,4	4,16	14,3
22,4	3,96	25,7

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a aproximadamente 12,4°.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ, a aproximadamente 10,0°.

35

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ, a aproximadamente 10,0° y aproximadamente 12,4°.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $10,0^\circ$, aproximadamente $12,4^\circ$ y aproximadamente $17,4^\circ$.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $10,0^\circ$, aproximadamente $12,4^\circ$, aproximadamente $16,5^\circ$ y aproximadamente $17,4^\circ$.

10 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $10,0^\circ$, aproximadamente $12,4^\circ$, aproximadamente $16,5^\circ$ y aproximadamente $17,4^\circ$, aproximadamente $19,1^\circ$ y aproximadamente $22,4^\circ$.

15 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,5^\circ$, aproximadamente $10,0^\circ$, aproximadamente $12,4^\circ$, aproximadamente $16,5^\circ$, aproximadamente $17,4^\circ$, aproximadamente $19,1^\circ$, aproximadamente $20,8^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$, aproximadamente $21,4^\circ$ y aproximadamente $22,4^\circ$.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 10.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 147°C y aproximadamente 157°C .

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 150°C y aproximadamente 154°C .

35 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 152°C .

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

45 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético en la que dicho compuesto gana un peso de menos de aproximadamente el 3,2 % después de someterse a un ciclo de adsorción de humedad dinámica hasta y mantenida a una HR de aproximadamente el 90 %.

50 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético en la que dicho compuesto gana un peso de menos de aproximadamente el 1,5 % después de someterse a un ciclo de sorción de humedad dinámica desde una HR de aproximadamente el 1 % a una HR de aproximadamente el 90 % y de nuevo a una HR de aproximadamente el 10 %.

55 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de sorción humedad dinámica sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

60 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 2,2 % hasta aproximadamente 120°C .

65

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 11.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 10,0° y aproximadamente 12,4°; y

10 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 147 °C y aproximadamente 157 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

15 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 10,0°, aproximadamente 12,4°, aproximadamente 16,5°, aproximadamente 17,4°, aproximadamente 19,1° y aproximadamente 22,4°; y

20 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 150 °C y aproximadamente 154 °C.

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

25 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 10,0°, aproximadamente 12,4°, aproximadamente 16,5°, aproximadamente 17,4°, aproximadamente 19,1°, aproximadamente 20,8°, aproximadamente 21,1°, aproximadamente 21,4° y aproximadamente 22,4°;

2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 152 °C; y

30 3) un perfil de análisis termogravimétrico que comprende una pérdida de peso de aproximadamente el 2,2 % hasta aproximadamente 120 °C.

E) Sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Se entiende que TRIS se refiere a 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. Las propiedades físicas de una forma cristalina representativa de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético se resumen en la Tabla 9 a continuación.

45

Tabla 9

Método analítico	Forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético
PXRD	Figura 13: Picos de intensidad relativa de > 15 % a: 7,0, 9,3, 11,5, 13,8, 18,4 y 23,1 en términos de 2θ .
TGA	Figura 14: Pérdida de peso de < 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.
DSC	Figura 14: una temperatura de comienzo extrapolada: 140 °C; temperatura máxima de la endotermia: 142 °C (máximo); flujo de calor asociado 97 J/g.

50 La pérdida de peso insignificante que se observa en los datos del TGA sugiere que la forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético es una forma cristalina anhidra, no solvatada. El termograma de DSC revela además una endotermia de fusión con una temperatura de comienzo a 140 °C.

55 Ciertos picos de difracción de rayos X de polvo para la forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de la presente invención se muestran en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10

Forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-<i>a</i>]indol-1-il)acético		
Picos con una intensidad relativa del 15 % o superior ($^{\circ}2\theta$)		
Posición del pico ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado-d [Å]	Intensidad relativa (%)
7,0	12,68	15,4
9,3	9,56	19,7
11,5	7,66	100,0
13,8	6,40	67,8
18,4	4,81	54,8
23,1	3,85	30,4

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $11,5^{\circ}$.

10 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $13,8^{\circ}$.

15 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $11,5^{\circ}$ y aproximadamente $13,8^{\circ}$.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $11,5^{\circ}$, aproximadamente $13,8^{\circ}$ y aproximadamente $18,4^{\circ}$.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $9,3^{\circ}$, aproximadamente $11,5^{\circ}$, aproximadamente $13,8^{\circ}$, aproximadamente $18,4^{\circ}$ y aproximadamente $23,1^{\circ}$.

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,0^{\circ}$, aproximadamente $9,3^{\circ}$, aproximadamente $11,5^{\circ}$, aproximadamente $13,8^{\circ}$, aproximadamente $18,4^{\circ}$ y aproximadamente $23,1^{\circ}$.

35 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en Figura 13.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 135°C y aproximadamente 145°C .

45 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 138°C y aproximadamente 142°C .

50 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterminia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 140°C .

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura máxima de entre aproximadamente 140 °C y aproximadamente 144 °C.

5 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura máxima de aproximadamente 142 °C.

10 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de aproximadamente 97 julios por gramo.

15 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

20 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.

25 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

30 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 35
- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 11,5° y aproximadamente 13,8°; y
 - 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 135 °C y aproximadamente 145 °C.

40 Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 45
- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 11,5°, aproximadamente 13,8° y aproximadamente 18,4°;
 - 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 138 °C y aproximadamente 142 °C y una temperatura máxima de entre aproximadamente 140 °C y aproximadamente 144 °C; y
 - 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.
- 50

Una realización de la presente invención se refiere a una forma cristalina de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético que tiene:

- 55
- 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente 7,0°, aproximadamente 9,3°, aproximadamente 11,5°, aproximadamente 13,8°, aproximadamente 18,4° y aproximadamente 23,1°;
 - 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de aproximadamente 140 °C y una temperatura máxima de aproximadamente 142 °C; y
 - 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110 °C.
- 60

65 **F) Sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

5 **G) Sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere la sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

10 **H) Sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

15 **I) Sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

20 **J) Sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

30 **K) Sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

35 **L) Sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Un aspecto de la presente invención se refiere a la sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

40 **Indicaciones y métodos de profilaxis y/o tratamiento**

La presente solicitud se centra en parte en abordar una necesidad insatisfecha de agentes inmunosupresores tales como pueden ser los disponibles por vía oral que tienen eficacia terapéutica para al menos las enfermedades y los trastornos autoinmunes, las enfermedades y los trastornos inflamatorios (por ejemplo, las afecciones inflamatorias agudas y crónicas), el rechazo de trasplantes, el cáncer y/o las afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas con la angiogénesis tal como puede ser la patológica (por ejemplo, como puede aparecer en la inflamación, el desarrollo tumoral y la aterosclerosis) con menos efectos secundarios tales como el deterioro de las respuestas inmunitarias a la infección sistémica.

50 Los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) 1-5 constituyen una familia de receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembrana. Estos receptores, denominados S1P1 a S1P5 (anteriormente denominados receptor del gen de diferenciación endotelial (EDG) 1, 5, 3, 6 y 8, respectivamente; Chun *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 54: 265-259, 2002), se activan a través de la unión a la esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación de la esfingosina catalizada por la esfingosina cinasa. Los receptores S1P1, S1P4 y S1P5 activan la Gi pero no la Gq, mientras que los receptores S1P2 y S1P3 activan tanto la Gi como la Gq. El receptor S1P3, pero no el receptor S1P1, responde a un agonista con un aumento del calcio intracelular.

60 Se ha demostrado que los agonistas del receptor S1P que tienen actividad agonista sobre el receptor S1P1 inducen linfopenia (también denominada disminución de linfocitos periféricos (PLL) rápidamente y de forma reversible; Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3351-3355, 2004). Esta se trata mediante la inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de linfocitos T y B en los tejidos linfoides secundarios (ganglios linfáticos y placas de Peyer) y, por tanto, apartada de los sitios de inflamación y los injertos de órganos (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195: 160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007). Se piensa que este secuestro de los linfocitos, por ejemplo en los ganglios linfáticos, es una consecuencia del antagonismo funcional, impulsado por agonistas, del receptor S1P1 sobre los linfocitos T (con lo que se reduce la capacidad de la S1P para movilizar la salida de los linfocitos T de los ganglios linfáticos) y del agonismo persistente del receptor S1P1 sobre el endotelio de los ganglios

linfáticos (de manera que la función de barrera que se opone a la trans migración de los linfocitos se incrementa) (Matloubian *et al.*, *Nature*, 427: 355-360, 2004; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 283-289, 2007) simultáneos. Se ha informado de que el agonismo del receptor S1P1 por sí solo es suficiente para conseguir el secuestro de los linfocitos (Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-13848, 2004) y que esto se produce sin el deterioro de las respuestas inmunitarias a la infección sistémica (Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72: 764-769, 2001; Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33: 530-531, 2001).

El hecho de que el agonismo de los receptores S1P1 endoteliales tiene un papel más amplio en la promoción de la integridad vascular, está apoyado por el trabajo que implica al receptor S1P1 en la integridad capilar de la piel y el pulmón de ratón (Sanna y otros, *Nat Chem Biol*, 2:434 a 441 de 2006). La integridad vascular puede verse comprometida por procesos inflamatorios, por ejemplo, como los que pueden derivar de la sepsis, el traumatismo grave y la cirugía, hasta el punto de conducir a la lesión pulmonar aguda o al síndrome de dificultad respiratoria (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39: 247-256, 2003).

Un agonista del receptor S1P1 que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P1 es el FTY720 (fingolimod), un agente inmunosupresor actualmente en ensayo clínico (Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 505-518, 2007). El FTY720 actúa como un profármaco que es fosforilado *in vivo*; el derivado fosforilado es un agonista de los receptores S1P1, S1P3, S1P4 y S1P5 (pero no del receptor S1P2) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108: 308-319, 2005). Se ha demostrado que el FTY720 induce linfopenia (también denominada disminución de linfocitos periféricos (PLL) rápidamente y de forma reversible; Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3351-3355, 2004). Esta se trata mediante la inmunosupresión clínicamente útil en virtud del secuestro de linfocitos T y B en los tejidos linfoides secundarios (ganglios linfáticos y placas de Peyer) y, por tanto, apartada de los sitios de inflamación y los injertos de órganos (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195: 160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007).

En los ensayos clínicos, el FTY720 provocó un acontecimiento adverso (es decir, bradicardia asintomática transitoria) debido a su agonismo del receptor S1P3 (Budde *et al.*, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13: 1073-1083, 2002; Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-13848, 2004; Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361: 621-628, 2007).

Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en al menos: un modelo de rata para la miocarditis autoinmune y un modelo de ratón para la miocarditis viral aguda (Kiyabayashi *et al.*, *J. Pharmacol. Cardiovasc.*, 35: 410-416, 2000; Miyamoto *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37: 1713-1718, 2001); modelos de ratón para la enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo la colitis (Mizushima *et al.*, *Inflamm. Bowel Dis.*, 10: 182-192, 2004; Deguchi *et al.*, *Oncology Reports*, 16: 699-703, 2006; Fujii *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291: G267-G274, 2006; Daniel *et al.*, *J. Immunol.*, 178: 2458-2468, 2007); un modelo de rata para la glomerulonefritis mesangioproliferativa progresiva (Martini *et al.*, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292: F1761-F1770, 2007); un modelo de ratón para el asma, que se sugiere que se produce principalmente a través del receptor S1P1 basándose en el trabajo que utiliza el agonista del receptor S1P1 SEW2871 (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 116: 2935-2944, 2006); un modelo de ratón para la inflamación de las vías respiratorias y la inducción de la hiperreactividad bronquial (Sawicka *et al.*, *J. Immunol.*, 171: 6206-6214, 2003); un modelo de ratón para la dermatitis atópica (Kohno *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 27: 1392-1396, 2004); un modelo de ratón para la lesión por isquemia-reperusión (Kaudel *et al.*, *Transplant Proc.*, 39: 499-502, 2007); un modelo de ratón para el lupus eritematoso sistémico (LES) (Okazaki *et al.*, *J. Rheumatol.*, 29: 707-716, 2002; Herzinger *et al.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8: 329-336, 2007); modelos de rata para la artritis reumatoide (Matsuura *et al.*, *Int. J. Immunopharmacol.*, 22: 323-331, 2000; Matsuura *et al.*, *Inflamm. Res.*, 49: 404-410, 2000); un modelo de rata para la uveítis autoinmune (Kurose *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 70: 7-15, 2000); modelos de ratón para la diabetes de tipo I (Fu *et al.*, *Transplantation*, 73: 1425-1430, 2002; Maki *et al.*, *Transplantation*, 74: 1684-1686, 2002; Yang *et al.*, *Clinical Immunology*, 107: 30-35, 2003; Maki *et al.*, *Transplantation*, 79: 1051-1055, 2005); modelos de ratón para la aterosclerosis (Nofer *et al.*, *Circulation*, 115: 501-508, 2007; Keul *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27: 607-613, 2007); un modelo de rata para la reacción inflamatoria cerebral después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) (Zhang *et al.*, *J. Cell Mol. Med.*, 11: 307-314, 2007); y modelos de ratón para la arteriopatía coronaria del injerto y la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) (Hwang *et al.*, *Circulation*, 100: 1322-1329, 1999; Taylor *et al.*, *Blood*, 110: 3480-3488, 2007). Los resultados *in vitro* sugieren que el FTY720 puede tener eficacia terapéutica para las enfermedades inflamatorias relacionadas con el β -amiloide incluyendo la enfermedad de Alzheimer (Kaneider *et al.*, *FASEB J.*, 18: 309-311, 2004). Se ha informado que el KRP-203, un agonista del receptor S1P1 que tiene actividad agonista sobre el receptor S1P1, tiene eficacia terapéutica en un modelo de rata para la miocarditis autoinmune (Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361:621-628, 2007). Utilizando el agonista del receptor S1P1 SEW2871, se ha demostrado que el agonismo de los receptores S1P1 endoteliales evita las interacciones monocitos proinflamatorios/células endoteliales en el endotelio vascular diabético de tipo I (Whetzel *et al.*, *Circ. Res.*, 99: 731-739, 2006) y protege a la vasculatura contra las interacciones monocitos/células endoteliales mediadas por TNF- α (Bolick *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25: 976-981, 2005).

Además, se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en la encefalomielititis autoinmune experimental (EEA) en ratas y ratones, un modelo para la esclerosis múltiple humana (Brinkmann *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277: 21453-21457, 2002; Fujino *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305: 70-77, 2003; Webb *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 153: 108-121, 2004; Rausch *et al.*, *J. Magn. Reson. Imaging*, 20: 16-24, 2004; Kataoka *et al.*, *Cellular & Molecular*

Immunology, 2: 439-448, 2005; Brinkmann *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics*, 115: 84-105, 2007; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 283-289, 2007; Balatoni *et al.*, *Brain Research Bulletin*, 74: 307-316, 2007). Además, se ha descubierto que el FTY720 tiene eficacia terapéutica para la esclerosis múltiple en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de Fase II para la esclerosis múltiple recidivante-remite, se ha descubierto que el FTY720 reduce el número de lesiones detectadas mediante resonancia magnética (RM) y la actividad de la enfermedad clínica en los pacientes que padecen esclerosis múltiple (Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355: 1124-1140, 2006; Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 505-518, 2007; Zhang *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7: 845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutic*, 115: 84-105, 2007). El FTY720 se encuentra actualmente en estudios de Fase III de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutic*, 115: 84-105, 2007; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 283-289, 2007; Dev *et al.*, *Pharmacology & Therapeutic*, 117: 77-93, 2008).

Recientemente, se ha informado que el FTY720 tiene actividad antiviral. Se han presentado datos específicos en el modelo de ratón del virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML), en el que los ratones se infectaron ya sea con la cepa de LCMV Armstrong o con la del clon 13 (Premenko-Lanier *et al.*, *Nature*, 454, 894, 2008).

Se ha informado que el FTY720 altera la migración de las células dendríticas infectadas con *Francisella tularensis* al ganglio linfático mediastínico, reduciendo de este modo la colonización bacteriana de la misma. La *Francisella tularensis* se asocia a la tularemia, a la infección ulceroglandular, a la infección respiratoria y a una enfermedad tifoidea (E. Bar-Haim *et al.*, *PLoS Pathogens*, 4 (11): e1000211, doi: 10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

También se ha informado recientemente que una dosis alta a corto plazo de FTY720 redujo rápidamente los infiltrados oculares en la uveorretinitis autoinmune experimental. Cuando se administra en las primeras etapas de la inflamación ocular, el FTY720 impidió rápidamente el daño en la retina. Se informó que no solo evita la infiltración de los órganos diana, sino que también reduce la infiltración existente (Raveney *et al.*, *Arch. Ophthalmol.* 126 (10), 1390, 2008).

Se ha informado que el tratamiento con FTY720 alivia la osteoporosis inducida por ovariectomía en ratones mediante la reducción del número de osteoclastos maduros unidos a la superficie del hueso. Los datos proporcionaron pruebas de que la S1P controla el comportamiento migratorio de los precursores osteoclasticos, regulando dinámicamente la homeostasis mineral ósea (Ishii *et al.*, *Nature*, 458 (7237), 524-528, 2009).

El agonismo del receptor S1P1 se ha implicado en la potenciación de la supervivencia de las células progenitoras oligodendrocíticas. La supervivencia de las células progenitoras oligodendrocíticas es un componente necesario del proceso de remielinización. Se considera que la remielinización de las lesiones por esclerosis múltiple promueve la recuperación de las recaídas clínicas. (Miron *et al.*, *Ann. Neurol.*, 63: 61-71 de 2008; Coelho *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 323: 626-635 de 2007; Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117: 77-93, 2008). También se ha demostrado que el receptor S1P1 juega un papel en la mitogénesis de las células progenitoras oligodendrocíticas inducida por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Jung *et al.*, *Glia*, 55: 1656-1667, 2007).

También se ha informado que el agonismo del receptor S1P1 media la migración de las células madre neurales hacia las áreas lesionadas del sistema nervioso central (SNC), incluso en un modelo de rata de lesión de la médula espinal (Kimura *et al.*, *Stem Cells*, 25: 115-124, 2007).

Se ha implicado el agonismo del receptor S1P1 en la inhibición de la proliferación de queratinocitos (Sauer *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 38471-38479, 2004), lo que es coherente con los informes de que la S1P inhibe la proliferación de los queratinocitos (Kim *et al.*, *Cell. Signal.*, 16: 89-95, 2004). La hiperproliferación de los queratinocitos en la entrada al folículo piloso, que después puede bloquearse y una inflamación asociada son factores patogénicos importantes del acné (Koreck *et al.*, *Dermatology*, 206: 96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76: 4-7, 2005).

Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en la inhibición de la angiogénesis patológica, como la que puede producirse en el desarrollo tumoral. Se piensa que la inhibición de la angiogénesis mediante el FTY720 involucra el agonismo del receptor S1P1 (Oo *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282: 9082-9089, 2007; Schmid *et al.*, *J. Cell Biochem.*, 101: 259-270, 2007). Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica para la inhibición del crecimiento tumoral primario y metastásico en un modelo de ratón de melanoma (LaMontagne *et al.*, *Cancer Res.*, 66: 221-231, 2006). Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de ratón para el carcinoma hepatocelular metastásico (Lee *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 11: 8458-8466, 2005).

Se ha informado que la administración oral de FTY720 a ratones bloqueó potentemente la permeabilidad vascular inducida por el VEGF, un proceso importante asociado con la angiogénesis, la inflamación y los procesos patológicos tales como las sepsis, la hipoxia y el crecimiento de tumores sólidos (T Sánchez *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278 (47), 47281-47290, 2003).

La ciclosporina A y el FK506 (inhibidores de la calcineurina) son fármacos utilizados para prevenir el rechazo a los órganos trasplantados. A pesar de que son eficaces en retrasar o suprimir el rechazo al trasplante, se sabe que los inmunosupresores clásicos tales como la ciclosporina A y el FK506 causan varios efectos secundarios indeseables

incluyendo la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad, la toxicidad de las células β y el malestar gastrointestinal. Existe una necesidad no satisfecha en el trasplante de órganos de un inmunosupresor sin estos efectos secundarios que sea eficaz en forma de monoterapia o en combinación con un inmunosupresor clásico para inhibir la migración, por ejemplo, de las células T reactivas a aloantígenos hacia el tejido injertado, prolongando de este modo la supervivencia del injerto.

Se ha demostrado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en el rechazo de trasplantes, tanto en forma de monoterapia como en combinación sinérgica con un inmunosupresor clásico, incluyendo la ciclosporina A, el FK506 y el RAD (un inhibidor del mTOR). Se ha demostrado que, a diferencia de los inmunosupresores clásicos ciclosporina A, FK506 y RAD, el FTY720 tiene eficacia para prolongar la supervivencia del injerto sin inducir la inmunosupresión general y esta diferencia en la acción del fármaco se cree que es relevante para el sinergismo que se observa para la combinación (Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33: 530-531, 2001; Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72: 764-769, 2001).

Se ha informado que el agonismo del receptor S1P1 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en ratones y en modelos de aloinjertos de piel de rata (Lima *et al.*, *Transplant Proc.*, 36: 1015-1017, 2004; Yan *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16: 3679-3683, 2006). Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 4: 252-255, 1996). Se ha informado que el FTY720 actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel de rata (Yanagawa *et al.*, *J. Immunol.*, 160: 5493-5499, 1998), actúa sinérgicamente con la ciclosporina A y el FK506 para prolongar la supervivencia del injerto cardíaco de rata y actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto renal canino y la supervivencia del aloinjerto renal de mono (Chiba *et al.*, *Cell Mol. Biol.*, 3: 11-19 2006). Se ha informado que el KRP-203, un agonista del receptor S1P, tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto de piel de rata y tanto en forma de monoterapia como en combinación sinérgica con ciclosporina A en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Shimizu *et al.*, *Circulation*, 111: 222-229, 2005). También se ha informado que el KRP-203 tiene eficacia terapéutica en combinación con micofenolato de mofetilo (MMF; un profármaco para el que el metabolito activo es el ácido micofenólico, un inhibidor de la biosíntesis de purinas) para prolongar la supervivencia del aloinjerto tanto en un modelo de aloinjerto renal de rata como en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25: 302-209, 2006; Fujishiro *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25: 825-833, 2006). Se ha informado que un agonista del receptor S1P1, el AUY954, en combinación con una dosis subterapéuticas de RAD001 (Certican/Everolimus, un inhibidor del mTOR) puede prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata (Pan *et al.*, *Chemistry & Biology*, 13: 1227-1234, 2006). En un modelo de aloinjerto de intestino delgado de rata, se ha informado que el FTY720 actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de intestino delgado (Sakagawa *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 13: 161-168, 2004). Se ha informado que el FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de injerto de islotes de ratón (Fu *et al.*, *Transplantation*, 73: 1425-1430, 2002; Liu *et al.*, *Microsurgery*, 27: 300-304; 2007) y en un estudio utilizando células de islotes humanos para evidenciar la falta de efectos perjudiciales sobre la función de los islotes humanos (Truong *et al.*, *American Journal of Transplantation.*, 7: 2031-2038, 2007).

Se ha informado que el FTY720 reduce el comportamiento nociceptivo en el modelo de lesión del nervio liberado para el dolor neuropático que no depende de la síntesis de prostaglandinas (O. Costu *et al.*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12 (3), 995-1004, 2008).

Se ha informado que el FTY720 altera el inicio de la hipersensibilidad de contacto murina (CHS). La transferencia adoptiva de las células de los ganglios linfáticos inmunizadas de ratones tratados con FTY720 durante la fase de sensibilización era prácticamente incapaz de inducir la respuesta CHS en los receptores (D. Nakashima *et al.*, *J. Investigative Dermatology* (128 (12), 2833-2841, 2008).

Se ha informado que la administración oral profiláctica de FTY720 (1 mg/kg, tres veces a la semana), impidió completamente el desarrollo de la miastenia gravis autoinmune experimental (MGAE) en ratones C57BL/6 (T. Kohono *et al.*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28 (4), 736-739, 2005).

En una realización, la presente invención abarca compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen selectividad por el receptor S1P3. Se ha implicado al receptor S1P3, y no al receptor S1P1, directamente en la bradicardia (Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-13848, 2004). Un agonista del receptor S1P1 selectivo para al menos el receptor S1P3 tiene ventajas sobre las terapias actuales en virtud de una ventana terapéutica mejorada, permitiendo una mejor tolerabilidad con mayor dosificación y mejorando de este modo la eficacia como terapia. La presente invención abarca compuestos que son agonistas del receptor S1P1 y que no presentan ninguna o sustancialmente ninguna actividad para la bradicardia.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la arritmia o la taquiarritmia, la angina inestable, el infarto agudo de miocardio o las complicaciones de la cirugía cardíaca o para mejorar la eficiencia energética del corazón o el gasto cardíaco.

5 Los agonistas del receptor S1P1 son útiles para tratar o prevenir las afecciones en las que la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P1 son adecuados, tales como las enfermedades y los trastornos mediados por linfocitos, el rechazo de trasplantes, las enfermedades y los trastornos autoinmunes, las enfermedades y los trastornos inflamatorias y las afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que se relacionan con la angiogénesis tal como la que puede ser patológica.

10 En una realización, la presente invención abarca compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen buenas propiedades físicas y actividades biológicas globales y que tienen una eficacia que es sustancialmente al menos la de los compuestos anteriores con actividad en el receptor S1P1.

15 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

20 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la psoriasis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

25 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la artritis reumatoide en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

30 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

35 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento del rechazo de trasplantes en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

40 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

45 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

50 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la colitis ulcerativa en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

55 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la diabetes de tipo I en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

60 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento del acné en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

65 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la lesión miocárdica por isquemia-reperfusión en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

70 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la nefropatía hipertensiva en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

75 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la glomeruloesclerosis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

80 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la gastritis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una

sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la polimiositis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

5 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la tiroiditis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento.

10 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento del vitíligo en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

15 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la hepatitis en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

20 En la presente invención también se describen métodos para el tratamiento de la cirrosis biliar en un individuo que comprende la administración a dicho individuo que necesite el mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplantes.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo I.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión por isquemia-reperusión miocárdica.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la nefropatía hipertensiva.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la glomeruloesclerosis.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la polimiositis.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tiroiditis.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del vitíligo.

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal o una forma cristalina, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cirrosis biliar.

- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante la terapéutica.

- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la psoriasis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide.

- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

- 25 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del rechazo de trasplantes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- 30 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

- 35 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes de tipo I.

- 40 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del acné.

- 45 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la lesión miocárdica por isquemia-reperusión.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la nefropatía hipertensiva.

- 50 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la glomeruloesclerosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la gastritis.

- 55 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la polimiositis.

- 60 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la tiroiditis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento del vitíligo.

- 65 Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la hepatitis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una sal, una forma cristalina o una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, para su uso en un método para el tratamiento de la cirrosis biliar.

5 Composiciones farmacéuticas

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describen en el presente documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las realizaciones se refieren a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las realizaciones de la presente invención incluyen un método de producción de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos desveladas en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, normalmente mezclando uniformemente el compuesto o compuestos activos con líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, en las proporciones requeridas y después, si es necesario, conformando la mezcla resultante en una forma deseada.

Los excipientes convencionales, tales como los agentes aglutinantes, las cargas, los agentes humectantes aceptables, los lubricantes de comprimidos y los disgregantes pueden utilizarse en comprimidos y cápsulas para la administración oral. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Los aditivos adicionales tales como los agentes de suspensión o emulsionantes, los vehículos no acuosos (incluyendo los aceites comestibles), los conservantes y los aromatizantes y colorantes pueden añadirse a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando por filtración la solución antes de llenar y sellar un vial o una ampolla adecuados. Estos son solo unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica de preparación de formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas bien conocidas por aquellos expertos en la materia. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, aparte de aquellos mencionados en el presente documento, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*).

Si bien es posible que, para su uso en la profilaxis o el tratamiento, un compuesto de la invención pueda, en un uso alternativo, administrarse como un producto químico en bruto o puro, sin embargo es preferible presentar el compuesto o principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprenda además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención, por tanto, proporciona además formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal, un solvato, un hidrato o un derivado farmacéuticamente aceptables del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. El vehículo o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no demasiado perjudiciales para el receptor de los mismos. Los procedimientos típicos para la fabricación y la identificación de los hidratos y los solvatos adecuados, aparte de aquellos mencionados en el presente documento, son bien conocidos por aquellos expertos en la materia; véanse, por ejemplo, las páginas 202-209 de K. J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo la intramuscular, la subcutánea y la intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dosifican un fármaco a una velocidad controlada mediante la presentación del fármaco para la absorción de una manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Normalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de refuerzo impermeable, un adhesivo sensible a la presión simple y una capa protectora extraíble con una lámina protectora. Un experto en la materia entenderá y apreciará las técnicas apropiadas para la fabricación de un parche transdérmico eficaz deseado basado en las necesidades del experto.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, un vehículo o un diluyente convencionales, pueden por tanto ponerse en forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para su uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral

(incluyendo el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido que se emplea.

5 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son las cápsulas, los comprimidos, los polvos, los gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también puede administrarse por inyección como una composición en la que, por ejemplo, pueden utilizarse solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos de la presente invención o un solvato, un hidrato o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos pueden utilizarse como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor S1P1. La expresión "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y se refiere a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, en oposición a un "ingrediente inactivo" que generalmente se reconocería por no proporcionar ningún beneficio farmacéutico.

La dosis, cuando se utilizan los compuestos de la presente invención, puede variar dentro de amplios límites y como es habitual y es sabido por el médico, ha de adaptarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trata, del estado del paciente, del compuesto empleado o de si se trata una patología aguda o crónica o se realiza una profilaxis o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1,000 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Las dosis múltiples pueden administrarse durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según se considere apropiado por el médico o el asistente del paciente, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosis descritas en el presente documento.

La cantidad de principio activo o de una sal o un derivado activos del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y el estado del paciente y finalmente quedará a discreción del médico o clínico. En general, un experto en la materia entiende cómo extrapolar *in vivo* los datos obtenidos en un sistema modelo, normalmente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos, sino que más bien incorporan una diversidad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, de si se utiliza un sistema de liberación del fármaco, de si se trata una patología aguda o crónica o se realiza una profilaxis o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. La pauta de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores como se han citado anteriormente. Por tanto, la pauta de dosificación real empleada puede variar ampliamente y, por tanto, puede desviarse de una pauta de dosificación preferida y un experto en la materia reconocerá que pueden ensayarse la dosificación y la pauta de dosificación fuera de estos intervalos típicos y, en su caso, pueden utilizarse en los métodos de la presente invención.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones separadas espaciadas libremente. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se considere apropiado, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4 administraciones parciales. De ser apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. Será obvio para aquellos expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como el componente activo, ya sea un compuesto de la invención o una sal, un solvato o un

hidrato farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, se realiza la selección de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado que puede ser sólido, líquido o una mezcla de
5 ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, los sobres, los supositorios y los gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

10 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta a la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos pueden
15 contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o un comprimido puede contener del 0,5 a aproximadamente el 90 por ciento de compuesto activo; sin embargo, un experto sabría cuándo son necesarias cantidades ajenas a este intervalo. Los vehículos adecuados para los polvos y los comprimidos son el carbonato de magnesio, el estearato de magnesio, el talco, el azúcar, la lactosa, la pectina, la dextrina, el almidón, la gelatina, la goma tragacanto, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, una cera de
20 bajo punto de fusión, la manteca de cacao y similares. El término "preparación" se refiere a incluir la formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como vehículo proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está de este modo en asociación con él. De manera similar, se incluyen los sobres y las pastillas para chupar. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los sobres y las pastillas para chupar pueden utilizarse como formas sólidas adecuadas para la
25 administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o la manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, como
30 mediante agitación. La mezcla homogénea fundida después se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, de ese modo, solidificar.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo, vehículos tales como los
35 conocidos en la técnica como apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen las soluciones, las suspensiones y las emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas de inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución de polietilenglicol acuoso. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las
40 suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o un medio de
45 suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran utilidad en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden, por tanto, formularse para la administración
50 parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases de dosis múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante el aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante la liofilización a partir de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para su uso oral pueden prepararse resolviendo o suspendiendo el
60 componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para su uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa,
65 carboximetilcelulosa de sodio u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que pueden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, las suspensiones y las emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse como pomadas, cremas o lociones o como un parche transdérmico.

Las pomadas y las cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; las pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como la gelatina y la glicerina o la sacarosa y la goma arábica; y los enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o las suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individuales o múltiples. En el caso anterior, de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración al paciente de un volumen predeterminado apropiado de la solución o la suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba pulverizadora atomizadora dosificadora.

La administración al tracto respiratorio también puede conseguirse por medio de una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran en forma de aerosoles, por ejemplo en forma de aerosoles nasales o por inhalación, esto puede realizarse, por ejemplo, utilizando un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador dosificador o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención en forma de un aerosol pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. Para su preparación, por ejemplo, las soluciones o las dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, agua/mezclas de alcoholes o soluciones salinas adecuadas pueden emplearse utilizando aditivos habituales, por ejemplo el alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, de ser apropiado, propulsores habituales que incluyen, por ejemplo, el dióxido de carbono, los CFC, tales como el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como la lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

En las formulaciones para la administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 10 micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

Como alternativa, los principios activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como la lactosa, el almidón, los derivados de almidón tales como la hidroxipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). Oportunamente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases blíster desde los que el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades separadas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sobre o pastilla para chupar en sí o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

Los comprimidos o las cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa son las composiciones preferidas.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen cada combinación de uno o más de las sales o las formas cristalinas seleccionadas entre el siguiente grupo:

- Sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- 5 Sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- Hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- Hidrato de la sal de etilendiamina (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- 10 Sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- Sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- 15 Sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- Sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- Sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
- 20 Sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; y
- Sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina de (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético ácido y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis del compuesto. En la alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislada por evaporación del disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales de peso utilizando métodos conocidos por el experto en la materia.

45 Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran en un individuo estos grupos experimentan una biotransformación para proporcionar el precursor. Los profármacos de este modo pueden verse como compuestos de la invención que contiene uno o más grupos protectores especializadas atóxicos utilizados en una forma transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, se utiliza el enfoque de "profármaco" para facilitar la absorción oral. Un análisis detallado se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press, 1987.

55 Las realizaciones de la presente invención incluyen un método de producción de una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos desveladas en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Se observa que cuando los moduladores del receptor S1P1 se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, éstos no tienen por objeto su uso solamente en seres humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, los últimos avances en el área de asistencia sanitaria animal indican que se considere el uso de agentes activos, tales como los moduladores del receptor S1P1, para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociados a la S1P en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en animales de granja (por ejemplo, vacas, pollos, peces, etc.). A aquellos expertos en la materia se les atribuye fácilmente la comprensión de la utilidad de dichos compuestos en dichos entornos.

65

Hidratos y solvatos

Se entiende que cuando se utiliza la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables" cuando se refieren a los compuestos descritos en el presente documento, abarcan los solvatos y/o los hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como los solvatos y/o los hidratos farmacéuticamente aceptables de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. También se entiende que cuando se utiliza la frase "solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables" cuando se refieren a las sales descritas en el presente documento, abarcan los solvatos y/o los hidratos farmacéuticamente aceptables de dichas sales.

Será evidente para aquellos expertos en la materia que las formas de dosificación descritas en el presente documento pueden comprender, como el componente activo, ya sea un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por otra parte, diversos hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales encontrarán utilidad como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para la fabricación y la identificación de hidratos y solvatos adecuados, aparte de los mencionados en el presente documento, son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica; véanse, por ejemplo, las páginas 202-209 de K. J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. En consecuencia, un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de administración de hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden aislarse y caracterizarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, el análisis termogravimétrico (TGA), el TGA-espectroscopia de masas, el TGA-espectroscopia de infrarrojos, la difracción de rayos X de polvo (XRPD), la valoración de Karl Fisher, la difracción de rayos X de alta resolución y similares. Existen varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para la identificación de solvatos e hidratos de forma rutinaria. Los ejemplos de empresas que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

Una realización de la presente invención incluye el hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden el hidrato de la sal de etilendiamina (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Composiciones que contienen sales y formas cristalinas

Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden una sal o una forma cristalina, como se describen en el presente documento.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden el hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden el hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de *N*-metilglucamina

del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

5 Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden la sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

10 Una realización de la presente invención se refiere a las composiciones que comprenden una forma del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, la forma cristalina como se describe en el presente documento.

15 Un aspecto de la presente invención proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal o una forma cristalina, como se describen en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención proporciona además las composiciones que comprenden una sal o una forma cristalina, como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 99 % en peso o más de la composición.

30 La presente invención proporciona además las composiciones que comprenden la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, en la que la sal comprende aproximadamente el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 99 % en peso o más de la composición.

35 La presente invención proporciona además las composiciones que comprenden una forma cristalina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, en la que la forma cristalina comprende aproximadamente el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 98 %, el 99 % en peso o más de la composición.

40 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 50 % en peso o más de dicha composición.

45 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 50 % en peso o más de dicha composición.

50 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 75 % en peso o más de dicha composición.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 85 % en peso o más de dicha composición.

55 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 95 % en peso o más de dicha composición.

60 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una sal o una forma cristalina, tal como se describen en el presente documento, en las que la sal o la forma cristalina comprende aproximadamente el 97 % en peso o más de dicha composición.

Procesos de la presente invención

65 La presente invención se refiere además, entre otros, a los procesos y los intermedios para la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, las sales y las

formas cristalinas del mismo.

Los procesos descritos en el presente documento pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), la espectroscopia de infrarrojos, la espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible) o la espectrometría de masas o mediante la cromatografía tal como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o la cromatografía en capa fina.

En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de los grupos protectores apropiados pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., Wiley & Sons, 1999.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, por ejemplo, las temperaturas que pueden ir desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede realizarse en un disolvente o en una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, pueden seleccionarse los disolventes adecuados para una etapa de reacción particular. En algunas realizaciones, las reacciones pueden realizarse en ausencia de disolvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o un gas.

Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados tales como tetracloruro de carbono, bromodichlorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotrifluorometano, bromotrifluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoreetano y hexafluoroetano.

Los disolventes de éter adecuados incluyen: dimetoximetano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, éter dimetílico de trietilenglicol, anisol, éter diisopropílico o éter metílico de *t*-butilo.

Los disolventes próticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol *i*-butílico, alcohol *t*-butílico, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol *neo*-pentílico, alcohol *t*-pentílico, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, *N*-metilpirrolidinona, formamida, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, *N,N*-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzono o hexametilfosforamida.

Los disolventes hidrocarbonados adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, y metilciclohexano, heptano, etilbenzono, *o*-, *m*- o *p*-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

El dióxido de carbono supercrítico también puede utilizarse como disolvente.

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse a las temperaturas apropiadas que pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y del disolvente, si está presente; de la termodinámica de la reacción (por ejemplo, las reacciones vigorosamente exotérmicas pueden necesitar realizarse a temperaturas reducidas); y de la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de alta energía de activación puede necesitar temperaturas elevadas).

Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse al aire o en una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden realizarse utilizando técnicas de síntesis sensibles al aire que son bien conocidas por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, la preparación de los compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para efectuar, por ejemplo, la catálisis de una reacción o una formación de formas de sal deseadas, tales como las sales de adición de ácido.

Los ácidos de ejemplo pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. Los ácidos orgánicos incluyen el ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butinoico, ácido vinilacético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Las bases de ejemplo incluyen el hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, pero no se limitan a, los hidróxido, alcóxidos, amidas de metales, hidruros de metales, dialquilamidas de metales y arilaminas, en las que; los alcóxidos incluyen las sales de litio, sodio y potasio de los óxidos de metilo, etilo y *t*-butilo; las amidas de metales incluyen la amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros de metales incluyen el hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; y las dialquilamidas de metales incluyen las sales de sodio y potasio de las amidas sustituidas con metilo, etilo, *n*-propilo, isopropanol, *n*-butilo, *t*-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como los enantiómeros y los diastereómeros, se incluyen a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos acerca de cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tal como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva.

Los procesos descritos en el presente documento pueden ser estereoselectivos de manera que cualquier reacción dada a partir de uno o más reactivos quirales enriquecidas en un estereoisómero forma un producto que también está enriquecido en un estereoisómero. La reacción puede realizarse de manera que el producto de la reacción conserve sustancialmente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida. La reacción también puede realizarse de manera que el producto de la reacción contenga un centro quiral que esté sustancialmente invertido con respecto a un centro quiral correspondiente presente en los materiales de partida.

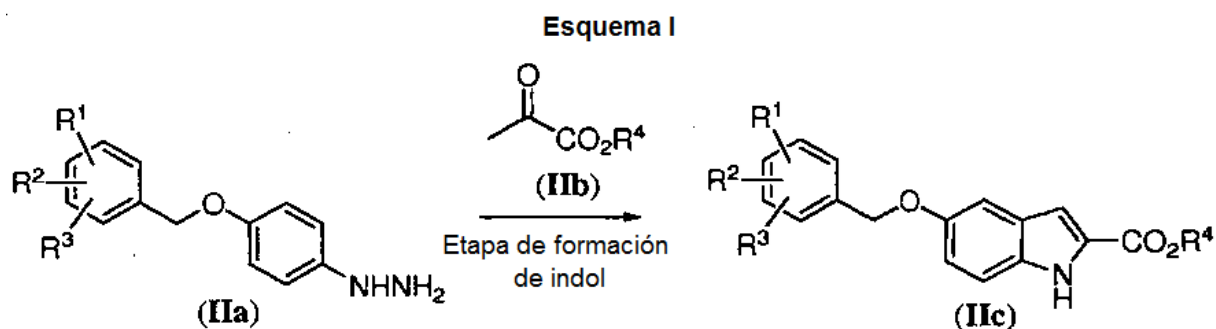
La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede realizarse mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada (por ejemplo, la resolución de sales diastereoisómeras) utilizando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sales. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen las formas estereoisoméricamente puras de la β -metilbencilamina (por ejemplo, las formas *S* y *R* y o las formas diastereoméricamente puras), del 2-fenilglicinol, de la norefedrina, de la efedrina, de la *N*-metilefedrina, de la ciclohexiletilamina, del 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede realizarse mediante la elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, la dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuado puede ser determinada por un experto en la materia.

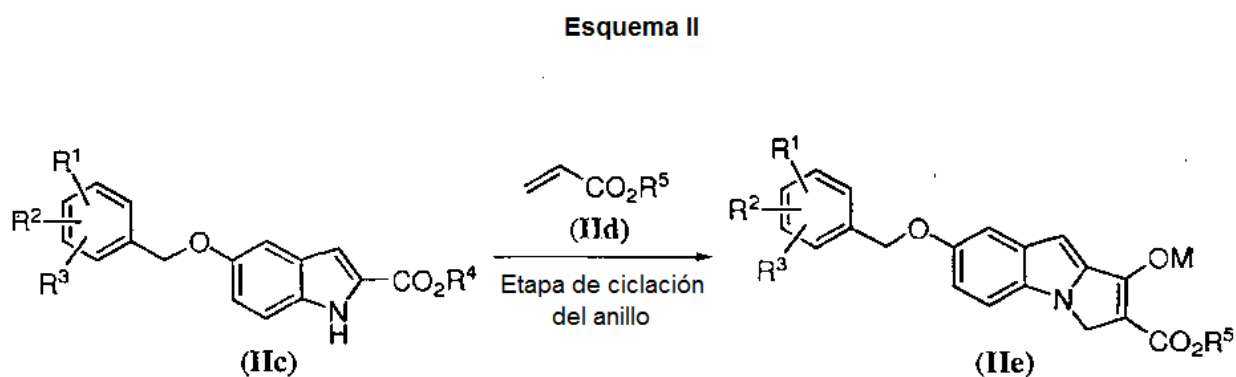
Al realizar la preparación de los compuestos de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento, pueden utilizarse las operaciones normales de aislamiento y purificación tales como la concentración, la filtración, la extracción, la extracción en fase sólida, la recristalización, el enriquecimiento enantiomérico a través de la recristalización, la cromatografía y similares, para aislar los productos deseados.

Los procesos de ejemplo y determinados intermedios de la presente invención se muestran en los **Esquemas I a X** a continuación, en los que cada sustituyente de los compuestos representados se define en el presente documento.

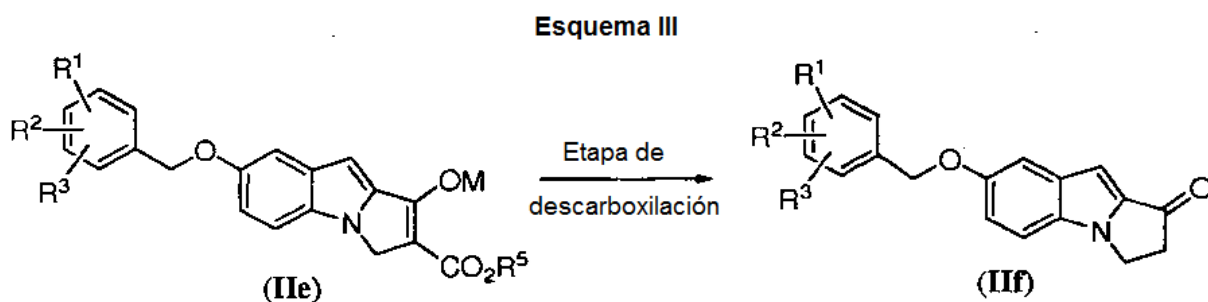
La etapa de formación de indol representativa y los intermedios de Fórmulas (**Ia**), o una sal de la misma, (**Ib**) y (**Ic**), o una sal de las mismas, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema I**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.



5 La etapa de ciclación representativa y los intermedios de Fórmulas (IIc), o una sal del mismo, (IId), y (IIe), o un tautómero ceto del mismo, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema II**, en el que cada sustituyente representado en la Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

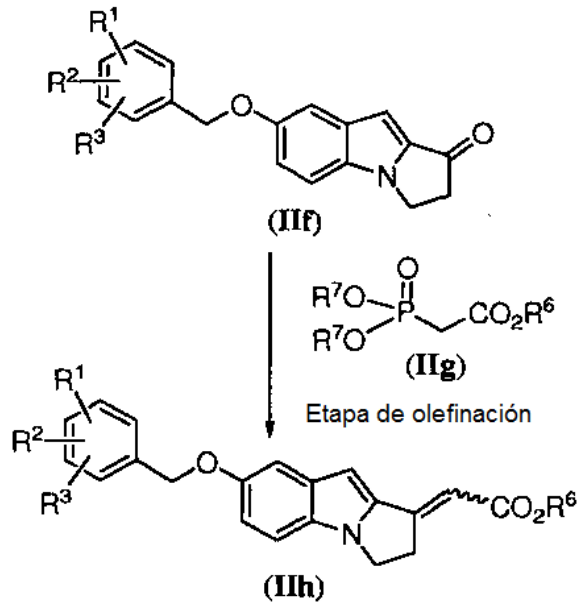


10 La etapa de descarboxilación representativa y los intermedios de Fórmulas (IIe), o un tautómero ceto del mismo y (IIf), o una sal del mismo, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema III**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.



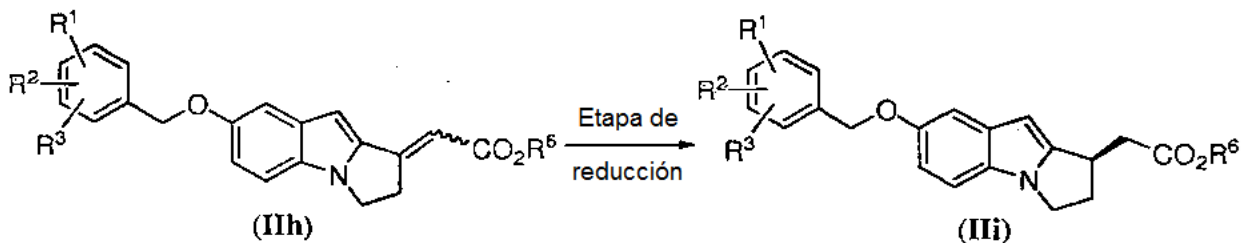
15 La etapa de olefinación representativa y los intermedios de Fórmulas (IIf), o una sal del mismo, (IIg), y (IIh), o una sal del mismo, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema IV**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

Esquema IV



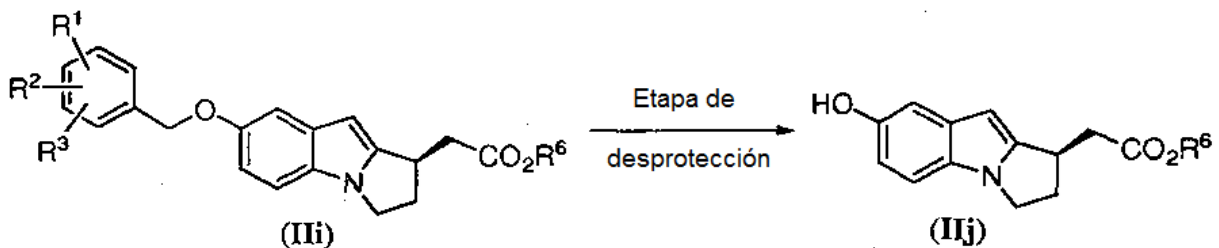
5 La etapa de reducción representativa y los intermedios de Fórmulas (IIh), o una sal del mismo, y (III), o una sal del mismo, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema V**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

Esquema V

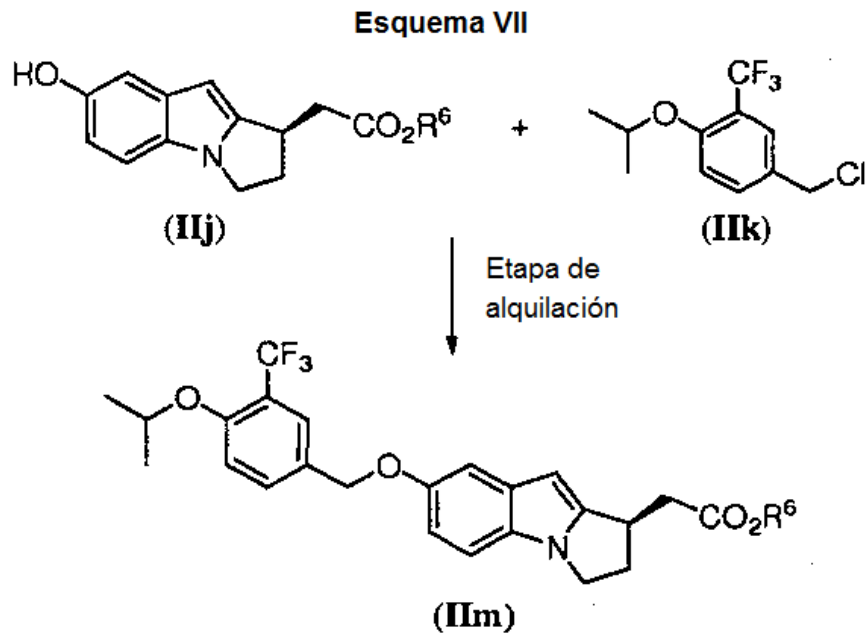


10 La etapa de desprotección representativa y los intermedios de Fórmulas (III), o una sal del mismo, y (IIj), o una sal del mismo, de la presente invención se proporcionan a continuación en el **Esquema VI**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

Esquema VI

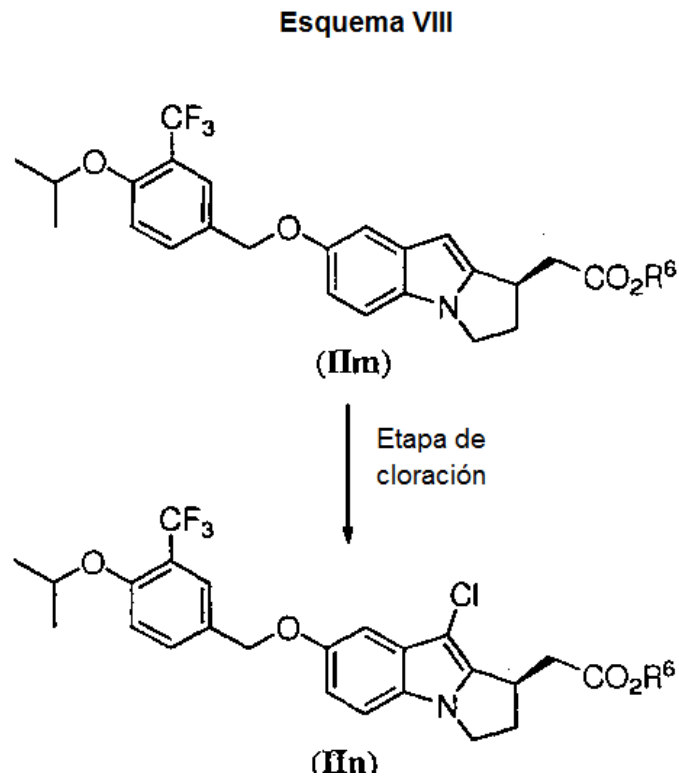


15 La etapa de alquilación representativa y los intermedios de Fórmulas (IIj), o una sal del mismo, (IIIk), y (IIIm), o una sal del mismo, se proporcionan a continuación en el **Esquema VII**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.



La etapa de cloración representativa y los intermedios de Fórmulas **(IIm)**, o una sal del mismo, y **(IIl)**, o una sal del mismo, se proporciona a continuación en el **Esquema VIII**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

5

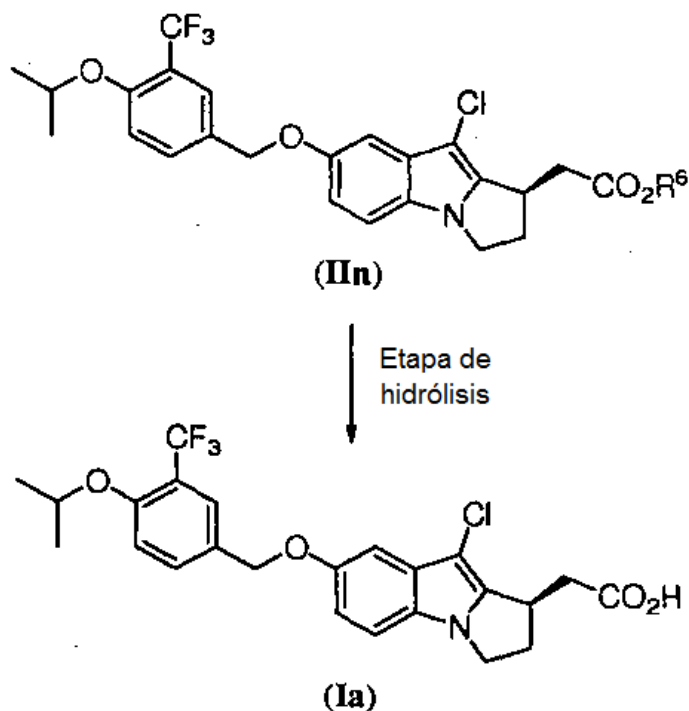


t

La etapa de hidrólisis representativa y los intermedios de Fórmulas **(IIl)**, o una sal del mismo, y **(Ia)** se proporcionan a continuación en el **Esquema IX**, en el que cada sustituyente representado en las Fórmulas tiene el mismo significado como se define en el presente documento.

10

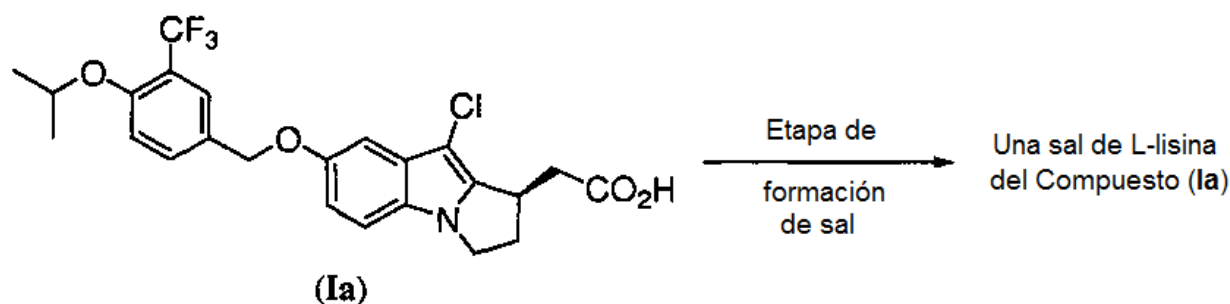
Esquema IX



La etapa representativa de formación de la sal del compuesto de Fórmula (Ia) en una sal de L-lisina del compuesto de Fórmula (Ia) se proporciona a continuación en el Esquema X.

5

Esquema X



Un aspecto de la presente invención incluye todas las combinaciones de una o más etapas de los procesos y uno o más intermedios relacionados con las mismas utilizados en la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, y las sales, y las formas cristalinas del mismo, siendo dichos procesos como se ejemplifican por los Esquemas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X (citados anteriormente) y los compuestos de Fórmulas (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk) y (IIl).

Un aspecto de la presente invención se refiere a los intermedios, a los compuestos de Fórmulas (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk) y (IIl), como se ejemplifican en los Esquemas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X (citados anteriormente), útiles en la preparación del Compuesto de Fórmula (Ia) y sus sales, y las formas cristalinas de los mismos, por ejemplo, una sal de L-lisina del Compuesto de Fórmula (Ia).

Un aspecto de la presente invención se refiere a los intermedios como se ejemplifican en los Esquemas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX y X (citados anteriormente), que implican los compuestos de Fórmulas (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk) y (IIl), en los que:

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , halógeno, haloalquilo C_1 - C_4 , haloalcoxi C_1 - C_4 y nitro;
 R^4 es alquilo C_1 - C_4 ;

25

R⁵ es alquilo C₁-C₄;
 R⁶ es alquilo C₁-C₄;
 cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄; y
 M es un metal alcalino o H.

- 5 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄.
- 10 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.
- En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂ y CF₃.
- 15 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.
- En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, OCH(CH₃)₂ y CF₃.
- 20 En algunas realizaciones, R¹ es H.
- En algunas realizaciones, R² es OCH(CH₃)₂.
- 25 En algunas realizaciones, R³ es CF₃.
- En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.
- 30 En algunas realizaciones, R⁴ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁴ es CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁴ es CH₂CH₃.
- 35 En algunas realizaciones, R⁴ es CH₂CH₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁵ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.
- 40 En algunas realizaciones, R⁵ es CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁵ es CH₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁵ es CH₂CH₂CH₃.
- 45 En algunas realizaciones, M es litio, sodio o potasio.
- En algunas realizaciones, M es sodio.
- En algunas realizaciones, M es potasio.
- 50 En algunas realizaciones, M es H.
- En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.
- 55 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.
- 60 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₂CH₃.
- En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.
- 65 En algunas realizaciones, R⁷ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁷ es CH₃.

En algunas realizaciones, R⁷ es CH₂CH₃.

5 En algunas realizaciones, R⁷ es CH₂CH₂CH₃.

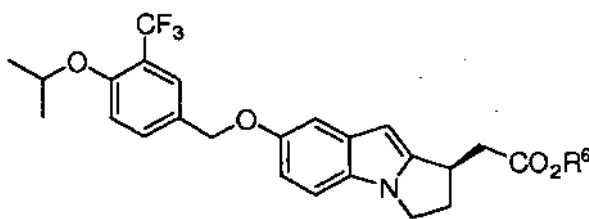
Se aprecia que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. A la inversa, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las subcombinaciones de los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y M) contenidas en las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo, (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Iii), (Iij), (IIm), (IIb), (IIc), (IIId) y (IIe), se incluyen específicamente en la presente invención como si todas y cada una de las combinaciones se enumerasen individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarquen compuestos que den lugar a compuestos estables (es decir, compuestos que pueden ser aislados y caracterizados). Adicionalmente, todas las subcombinaciones de las realizaciones que se refieren a etapas de los procesos como se describen en el presente documento se incluyen específicamente en la presente invención como si cada etapa del proceso y cada combinación se enumerasen individual y explícitamente. Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de los usos y las indicaciones médicas descritos en el presente documento, también se incluyen específicamente en la presente invención como si todas y cada una de las subcombinaciones de los grupos químicos y todas y cada una de las subcombinaciones de los usos y las indicaciones médicas se enumerasen individual y explícitamente en el presente documento. Además, todas las subcombinaciones de las sales, los solvatos, los hidratos y las formas cristalinas específicamente ejemplificados en el presente documento, así como todas las subcombinaciones de los usos de los mismos y de las indicaciones médicas relacionadas con los mismos descritos en el presente documento, también se incluyen específicamente en la presente invención como si todas y cada una de las subcombinaciones de las sales, los solvatos, los hidratos y las formas cristalinas específicamente ejemplificados en el presente documento y todas y cada una de las subcombinaciones de los usos de los mismos y de las indicaciones médicas relacionadas con los mismos se enumerasen individual y explícitamente en el presente documento.

Los compuestos de la invención también pueden incluir las formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los intermedios y/o en los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

Se entiende que la presente invención incluye cada diastereoisómero, cada enantiómero y las mezclas de los mismos de cada compuesto y cada fórmula genérica desvelados en el presente documento como si se desvelara cada uno individualmente con la designación estereoquímica específica para cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (tales como, mediante HPLC quiral, recristalización de las mezclas diastereoisoméricas y similares) o la síntesis selectiva (tal como, mediante síntesis selectiva de enantiómeros y similares) de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocido por los profesionales en la materia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, las formas cristalinas y las sales del mismo, en el que la "etapa de desprotección" y la "etapa de alquilación", como se describen en el presente documento, son opcionales. Se aprecia que cuando el compuesto de Fórmula (Iii) es:

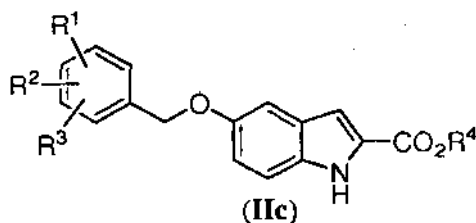


55 en el que R⁶ es alquilo C₁-C₄, entonces la "etapa de desprotección", véase el **Esquema VI** y como se describe en el presente documento, y la "etapa de alquilación" posterior, véase el **Esquema VII** y como se describe en el presente documento, son

opcionales ya que el grupo benciloxi deseado (es decir, el grupo 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi) está presente y en este sentido no son necesarias las etapas de desprotección y de alquilación. Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético, las formas cristalinas y las sales del mismo, que comprende las siguientes etapas: una etapa de formación de indol (**Esquema I**), una etapa de ciclación (**Esquema II**), una etapa de descarboxilación (**Esquema III**), una etapa de olefinación (**Esquema IV**), una etapa de reducción (**Esquema V**), una etapa de cloración (**Esquema VIII**), una etapa de hidrólisis (**Esquema IX**) y una etapa de formación de la sal (**Esquema X**), en la que los detalles de cada etapa son como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, R⁶ es etilo.

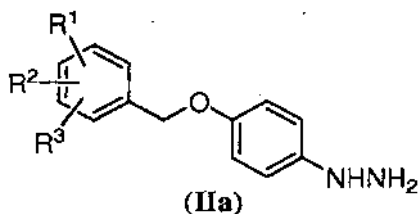
I. Etapa de formación de indol

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (**IIc**):

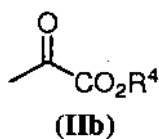


que comprenden la etapa de:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (**IIa**) o una sal del mismo:



en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; con un compuesto de:



en el que R⁴ es alquilo C₁-C₄;

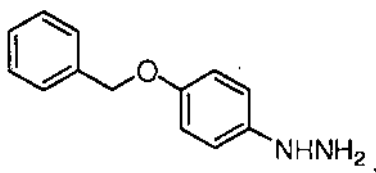
en presencia de un ácido de la etapa de formación de indol y un disolvente de la etapa de formación de indol para formar el compuesto de Fórmula (**IIc**).

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (**IIa**) es (4-(benciloxi)fenil)-hidrazina:

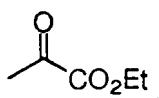


o una sal de HCl de la misma.

5 En algunas realizaciones, R⁴ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁴ es CH₂CH₃.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIb) es 2-oxopropanoato de etilo (es decir, también denominado piruvato de etilo):



15 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H; y R⁴ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, el ácido de la etapa de formación de indol comprende un ácido Brønsted.

20 En algunas realizaciones, el ácido de la etapa de formación de indol comprende ácido acético, ácido trifluoroacético, *p*-TsOH, H₃PO₄, H₂SO₄, ácido metanosulfónico, ácido fórmico o HCl.

En algunas realizaciones, el ácido de la etapa de formación de indol comprende *p*-TsOH, H₃PO₄, H₂SO₄ o ácido metanosulfónico.

25 En algunas realizaciones, el ácido de la etapa de formación de indol comprende H₂SO₄.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de formación de indol comprende un disolvente de alquilalcohol C₁-C₄.

30 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de formación de indol comprende metanol o etanol.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de formación de indol comprende etanol.

35 En algunas realizaciones, la reacción comprende además la etapa de añadir una solución del compuesto de Fórmula (IIb) en el disolvente de la etapa de formación de indol a una suspensión del compuesto de Fórmula (IIa) en el ácido de la etapa de formación de indol y el disolvente de la etapa de formación de indol para formar una mezcla de reacción.

40 En algunas realizaciones, la suspensión del compuesto de Fórmula (IIa) en el ácido de la etapa de formación de indol y el disolvente de la etapa de formación de indol está a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 25 °C.

45 En algunas realizaciones, la suspensión del compuesto de Fórmula (IIa) en el ácido de la etapa de formación de indol y el disolvente de la etapa de formación de indol está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C.

En algunas realizaciones, la suspensión del compuesto de Fórmula (IIa) en el ácido de la etapa de formación de indol y el disolvente de la etapa de formación de indol está a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

50 En algunas realizaciones, la mezcla de reacción está a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla de reacción está a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

55 En algunas realizaciones, la mezcla de reacción está a una temperatura de aproximadamente 45 °C.

En algunas realizaciones, la suspensión del compuesto de Fórmula (IIa) en el ácido de la etapa de formación de

indol y el disolvente de la etapa de formación de indol está a una temperatura de aproximadamente 0 °C; y la mezcla de reacción está a una temperatura de aproximadamente 45 °C.

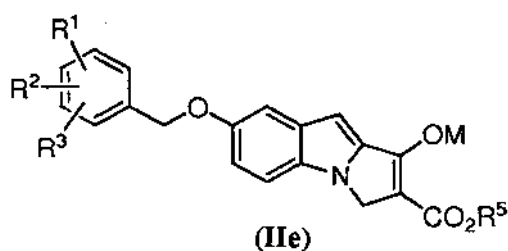
5 En algunas realizaciones, la reacción comprende además la etapa de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C.

En algunas realizaciones, la reacción comprende además la etapa de aislar el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

10 En algunas realizaciones, el aislamiento comprende la filtración.

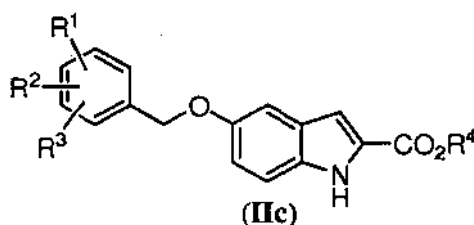
II. Etapa de ciclación

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIe) o un tautómero ceto del mismo:



20 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; R⁵ es alquilo C₁-C₄ y M es un metal alcalino o H; que comprenden la etapa de:

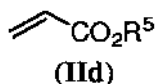
ciclar un compuesto de Fórmula (IIc):



25

en la que
R⁴ es alquilo C₁-C₄;
con un compuesto de Fórmula (II d):

30



35 en presencia de una base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino y un disolvente de la etapa de ciclación para formar el compuesto de Fórmula (IIe) o un tautómero ceto del mismo.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

40 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

45 En algunas realizaciones, R⁴ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁴ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁵ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

5 En algunas realizaciones, R⁵ es CH₂CH₃.

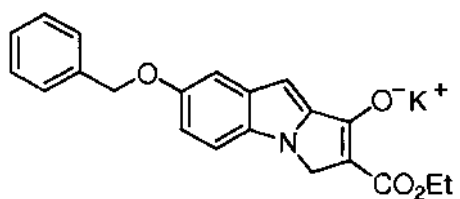
En algunas realizaciones, M es litio, sodio o potasio.

En algunas realizaciones, M es potasio.

10

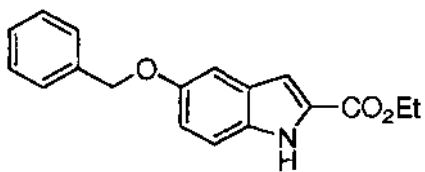
En algunas realizaciones, M es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ile) es:



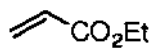
15

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ilc) es:



20

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IId) es acrilato de etilo:



25 En algunas realizaciones, la base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino comprende isopropóxido de litio, *t*-butóxido de litio, isopropóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, isopropóxido de potasio o *t*-butóxido de potasio.

En algunas realizaciones, la base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino comprende *t*-butóxido de litio, *t*-butóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio.

30

En algunas realizaciones, la base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino comprende *t*-butóxido de potasio.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de ciclación comprende un disolvente aprótico.

35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de ciclación comprende tetrahidrofurano, éter dietílico, éter *tert*-butílico de metilo (MTBE) o dioxano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de ciclación comprende tetrahidrofurano o éter *tert*-butílico de metilo (MTBE).

40

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de ciclación comprende tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la etapa de ciclación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.

45 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de ciclación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende nitrógeno.

50

En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de:

añadir una mezcla que comprende la base de alcóxido C₁-C₄ de metal alcalino y el disolvente de la etapa de ciclación a una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIc) y el disolvente de la etapa de ciclación para formar una primera mezcla de la etapa de ciclación.

5 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de:

añadir del compuesto de Fórmula (IIId) a la primera mezcla de la etapa de ciclación para formar una segunda mezcla de la etapa de ciclación.

10 En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de ciclación está a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de ciclación está a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C.

15 En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de ciclación está a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

20 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además calentar la segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 75 °C después de la adición de dicho compuesto de Fórmula (IIId) a dicha primera mezcla de la etapa de ciclación.

25 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además calentar dicha segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 70 °C después de la adición de dicho compuesto de Fórmula (IIId) a dicha primera mezcla de la etapa de ciclación.

30 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además calentar dicha segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 65 °C después de la adición de dicho compuesto de Fórmula (IIId) a dicha primera mezcla de la etapa de ciclación.

35 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de enfriar la segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de enfriar la segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C.

40 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de enfriar la segunda mezcla de la etapa de ciclación a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

45 En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de precipitar el compuesto de Fórmula (IIe).

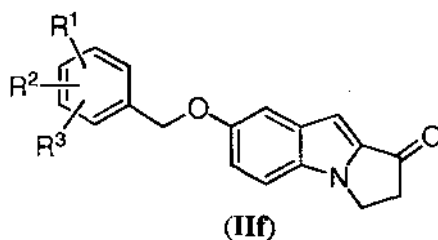
En algunas realizaciones, la etapa de ciclación comprende además la etapa de aislar el compuesto de Fórmula (IIe).

En algunas realizaciones, el aislamiento comprende la filtración.

III. Etapa de descarboxilación

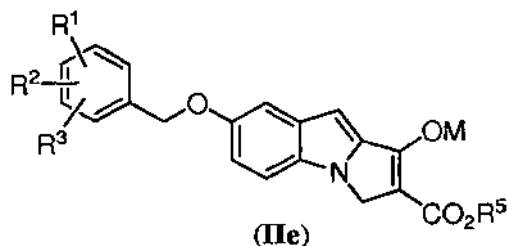
Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIf):

50



55 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; que comprenden la etapa de:

descarboxilar el compuesto de Fórmula (IIe) o un tautómero ceto del mismo,



- 5 en la que M es un metal alcalino o H;
 en presencia de un ácido de Brønsted y agua para formar el compuesto de Fórmula (Ilf).

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

- 10 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

- 15 En algunas realizaciones, R⁴ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁴ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁵ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

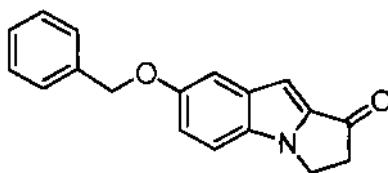
20

En algunas realizaciones, R⁵ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, M es litio, sodio o potasio.

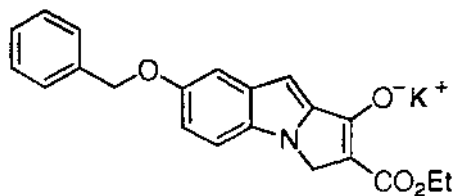
- 25 En algunas realizaciones, M es potasio.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ile) es:



30

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ilf) es:



- 35 En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende ácido acético, ácido trifluoroacético, *p*-TsOH, H₃PO₄, H₂SO₄, ácido metanosulfónico o ácido fórmico.

En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende ácido acético o ácido trifluoroacético.

- 40 En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende ácido acético.

En algunas realizaciones, la relación de volumen entre el ácido Brønsted y el agua es de aproximadamente 1,0:1,0 a aproximadamente 10,0:1,0.

En algunas realizaciones, la relación de volumen entre el ácido de Brønsted y el agua es de aproximadamente 1,5:1,0 a aproximadamente 5,0:1,0.

5 En algunas realizaciones, la relación de volumen entre el ácido de Brønsted y el agua es de aproximadamente 2,0:1,0.

En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además una etapa de añadir el compuesto de Fórmula (II f) a una mezcla que comprende el ácido de Brønsted y la mezcla de la etapa de descarboxilación formadora de agua.

10 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de calentar la mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 120 °C.

15 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de calentar la mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 85 °C a aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de calentar la mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 120 °C.

20 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de enfriar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C después de calentar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación.

25 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de enfriar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C después de calentar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación.

30 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de enfriar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C después de calentar dicha mezcla de la etapa de descarboxilación.

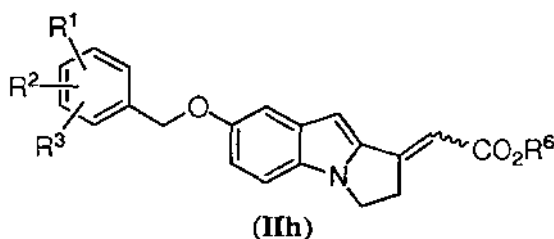
En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de precipitar el compuesto de Fórmula (II f).

35 En algunas realizaciones, la etapa de descarboxilación comprende además la etapa de aislar el compuesto de fórmula (II f).

En algunas realizaciones, el aislamiento comprende la filtración.

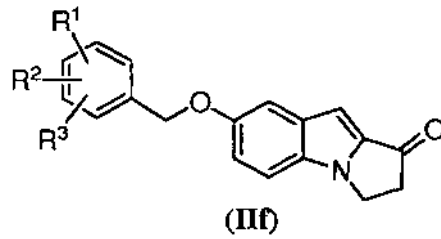
40 IV. Etapa de olefinación

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (II h):

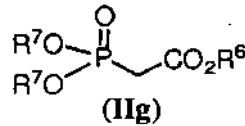


45 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; y R⁶ es alquilo C₁-C₄; que comprenden la etapa de:

50 olefinar un compuesto de Fórmula (II f):



con un compuesto de Fórmula (IIg):



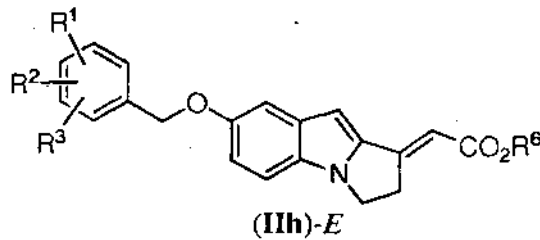
5

en la que cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄;
 en presencia de una base de la etapa de olefinación y un disolvente de la etapa de olefinación para formar el
 compuesto de Fórmula (IIh).

10

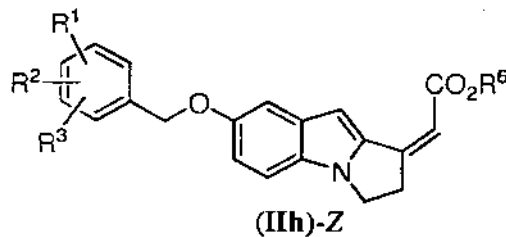
Se entiende que los compuestos de Fórmula (IIh) incluyen los isómeros *E* y los isómeros *Z*, y que el proceso de
 olefinación incluye procesos que utilizan el isómero *E* sustancialmente puro y el isómero *Z* sustancialmente puro, y
 todas las mezclas de los isómeros *E* y los isómeros *Z*.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) comprende el isómero *E* y tiene la Fórmula (IIh)-*E*:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) comprende el isómero *Z* y tiene la Fórmula (IIh)-*Z*:

20



En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en
 H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

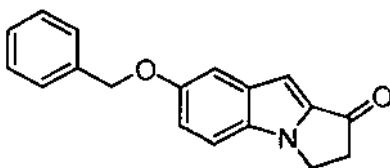
25

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en
 H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

30

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIf) es:



En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

5 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

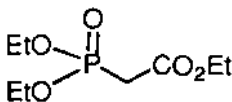
En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

10

En algunas realizaciones, R⁷ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁷ es CH₂CH₃.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIg) es:



20 En algunas realizaciones, la base de la etapa de olefinación comprende isopropóxido de litio, *t*-butóxido de litio, isopropóxido de sodio, *t*-butóxido de sodio, isopropóxido de potasio o *t*-butóxido de potasio.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de olefinación comprende *t*-butóxido de litio, *t*-butóxido de sodio o *t*-butóxido de potasio.

25 En algunas realizaciones, la base de la etapa de olefinación comprende *t*-butóxido de potasio.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de olefinación comprende un disolvente aprótico.

30 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de olefinación comprende tetrahidrofurano, éter dietílico, éter *tert*-butílico de metilo (MTBE) o dioxano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de olefinación comprende tetrahidrofurano o éter *tert*-butílico de metilo (MTBE).

35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de olefinación comprende tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la etapa de olefinación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.

40 En algunas realizaciones, la etapa de olefinación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de olefinación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende nitrógeno.

45 En algunas realizaciones, la etapa de olefinación comprende además la etapa de:

añadir una mezcla que comprende la base de la etapa de olefinación y el disolvente de la etapa de olefinación a una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIg) y el disolvente de la etapa de olefinación para formar una primera mezcla de la etapa de olefinación que comprende el iluro del compuesto de Fórmula (IIg).

50

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de añadir el compuesto de Fórmula (IIf) a la primera mezcla de la etapa de olefinación que comprende el iluro del compuesto de Fórmula (IIg) para formar una segunda mezcla de la etapa de olefinación.

55 En algunas realizaciones, la segunda mezcla de la etapa de olefinación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C después de la adición de dicho compuesto de fórmula (IIf) a dicha primera mezcla de la etapa de olefinación que comprende el iluro de dicho compuesto de Fórmula (IIg).

En algunas realizaciones, la segunda mezcla de la etapa de olefinación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C después de la adición de dicho compuesto de fórmula (II f) a dicha primera mezcla de la etapa de olefinación que comprende el iluro de dicho compuesto de Fórmula (II g).

5 En algunas realizaciones, la segunda mezcla de la etapa de olefinación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C después de la adición de dicho compuesto de fórmula (II f) a dicha primera mezcla de la etapa de olefinación que comprende el iluro de dicho compuesto de Fórmula (II g).

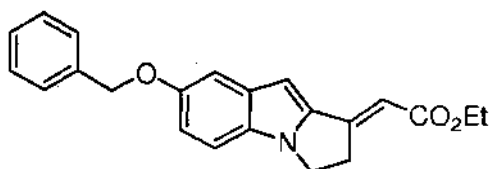
10 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de concentrar dicha segunda mezcla de la etapa de olefinación para formar un concentrado que comprende dicho compuesto de Fórmula (II h).

15 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de añadir a dicho concentrado que comprende dicho compuesto de Fórmula (II h) una mezcla que comprende isopropanol para formar un precipitado que comprende dicho compuesto de Fórmula (II h).

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de aislar el precipitado del compuesto de Fórmula (II h) de la mezcla que comprende isopropanol.

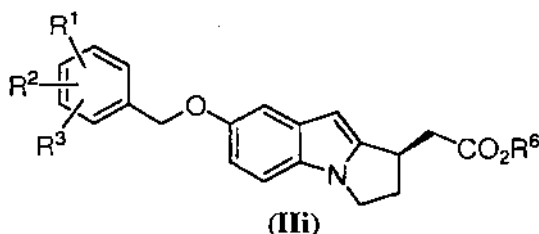
20 En algunas realizaciones, el aislamiento del precipitado del compuesto de Fórmula (II h) comprende su filtración.

En algunas realizaciones, el precipitado del compuesto de Fórmula (II h) comprende:



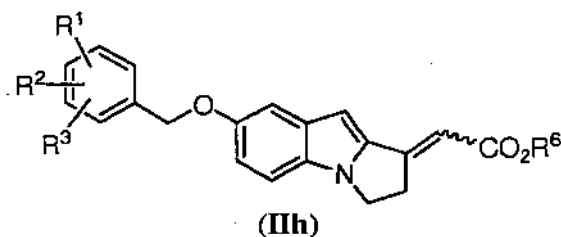
25 V. Etapa de reducción

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (III):



30 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; y R⁶ es alquilo C₁-C₄; que comprenden la etapa de:

35 reducir el compuesto de Fórmula (II h):



40 en presencia de:

- i) un ligando de fosfina quirral;
- ii) un catalizador de Cu;
- iii) un reactivo de hidruro;

- iv) un disolvente de la etapa de reducción; y
v) opcionalmente un alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido,

para formar el compuesto de Fórmula (Iii).

5 Se entiende que el compuesto de Fórmula (Iih) incluye los isómeros *E* y los isómeros *Z*, y que el proceso de olefinación incluye procesos que utilizan el isómero *E* sustancialmente puro y el isómero *Z* sustancialmente puro, y todas las mezclas de los isómeros *E* y los isómeros *Z*.

10 En algunas realizaciones, el alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido está presente. La expresión alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido se refiere a un alcohol 2º o 3º que contiene de C₃ a C₈ carbonos.

En algunas realizaciones, el alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido comprende isopropanol, alcohol *t*-butílico, 2-metilbutan-2-ol, 2,3-dimetilbutan-2-ol, 2,3,3-trimetilbutan-2-ol, 3-metilpentan-3-ol o 3-etilpentan-3-ol.

15 En algunas realizaciones, el alquilalcohol C₃-C₈ estéricamente impedido comprende alcohol *t*-butílico.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

20 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

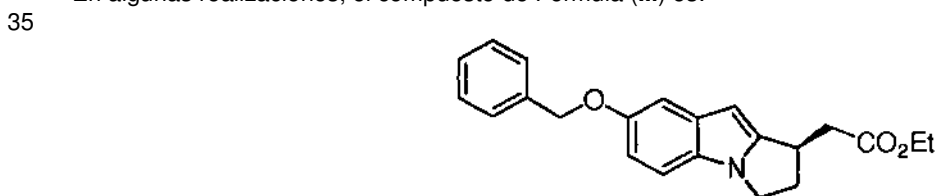
25 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

30 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Iii) es:



40 Cualesquier ligando de fosfina quirál, catalizador de Cu y reactivo de hidruro adecuados pueden utilizarse en la etapa de reducción (es decir, la reducción de los compuestos de Fórmula (Iih) a compuestos de Fórmula (Iii)).

Los ejemplos representativos de ligandos de fosfina quirales, catalizadores de Cu y reactivos de hidruro se proporcionan a continuación.

Ejemplos representativos de ligandos de fosfina quirales

45 El único requisito para la selección del ligando de fosfina quirál es que cuando el ligando de fosfina quirál se utiliza en el proceso de la etapa de reducción el producto el producto tenga la estequiometría *R* correcta (es decir, como se muestra en la Fórmula (Iii)). El enantiómero *R* correcto puede prepararse utilizando ya sea el isómero *E* o el isómero *Z* o un compuesto de Fórmula (Iih). Cuando el isómero *E* del compuesto de Fórmula (Iih) está presente, entonces puede utilizarse cualquier ligando de fosfina quirál adecuado siempre que se obtenga la estequiometría *R* correcta para el compuesto de Fórmula (Iii). Para ilustrar este punto, utilizando el isómero *E* de un compuesto de Fórmula (Iih), un ligando de fosfina quirál útil para esta etapa es (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilid-*tert*-butilfosfina. Los detalles específicos de la utilización de este ligando de fosfina quirál, así como ligandos adicionales, se describen en el Ejemplo 1.5, Etapa E. Como alternativa, si se utiliza el isómero *Z* del compuesto de Fórmula (Iih) entonces un ligando de fosfina quirál útil es (*S*)-BINAP. Los detalles específicos de la utilización este ligando de fosfina quirál se describen en el Ejemplo 1.7, Etapa B. En consecuencia, puede utilizarse ya sea el isómero *E* o el isómero *Z* de Fórmula (Iih) para preparar el compuesto de Fórmula (Iii).

Familia Josiphos de ligandos quirales

60 Los ejemplos de un ligando quirál Josiphos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen:

(*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*t*-butilfosfina; (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino]ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina; (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina; (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina y similares.

5 Familia Mandyphos™ de ligandos quirales

Los ejemplos de un ligando quiral Mandyphos™ para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*S,S*)-(+)-2,2'-bis[(*R*)-(*N,N*-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno; (*S,S*)-(-)-2,2'-bis[(*R*)-(*N,N*-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(di(3,5-dimetilfenil)fosfino)ferroceno; (*S,S*)-(-)-2,2'-bis[(*R*)-(*N,N*-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(di(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferroceno; (*S,S*)-(-)-2,2'-bis[(*R*)-(*N,N*-dimetilamino)(fenil)metil]-1,1'-bis(di(3,5-dimetil(difenilfosfino)ferroceno) y similares.

Familia MeO-biPhep de ligandos quirales

15 Los ejemplos de un ligando quiral MeO-biPhep para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo ((*R*)-MeO-BIPHEP); (*R*)-(+)-2,2'-bis(di-isopropanolfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo; (*R*)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo; (*R*)-(-)-2,2'-bis(di(3,5-di-isopropanol-4-dimetilaminofenil)fosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo y similares.

20 Familia Duphos de ligandos quirales

Los ejemplos de un ligando quiral Duphos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (-)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano)etano ((*S,S*)-Et-BPE); (+)-1,2-bis((2*R*,5*R*)-2,5-di-isopropanolfosfolano)benzeno ((*R,R*)-*i*-Pr-DUPHOS); (+)-1,2-bis((2*S*,5*S*)-2,5-difenilfosfolano)etano ((*S,S*)-Ph-BPE); (+)-1,2-bis((2*R*,5*R*)-dimetilfosfolano)etano ((*R,R*)-Me-BPE) y similares.

Familia BINAP de ligandos quirales

30 Los ejemplos de un ligando quiral BINAP para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo ((*R*)-BINAP); (*S*)-BINAP; (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1(1'-binaftilo(*R*)-H8-BINAP); (*R*)-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo ((*R*)-Tol-BINAP); (*R*)-(+)-2,2'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-1,1'-binaftilo ((*R*)-3,5-xilil-BINAP) y similares.

Familia NorPhos de ligandos quirales

35 Un ejemplo de un ligando quiral NorPhos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluye: (2*R*,3*R*)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-eno ((*R,R*)-NORPHOS) y similares.

Familia P-Phos de ligandos quirales

40 Los ejemplos de un ligando quiral P-Phos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*R*)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(difenilfosfino)-3,3'-bipiridina (TH-(*R*)-P-Phos); (*R*)-(+)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-3,3'-bipiridina (CTH-(*R*)-Xilil-P-Phos) y similares.

45 Familia Phanephos de ligandos quirales

Los ejemplos de un ligando quiral Phanephos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*R*)-(-)-4,12-bis(difenilfosfino)-[2.2]-paraciclofano ((*R*)-PHANEPHOS); (*R*)-(-)-4,12-bis(di(3,5-xilil)fosfino)-[2.2]paraciclofano, min (CTH-(*R*)-3,5-xilil-PHANEPHOS) y similares.

Familia SegPhos de ligandos quirales

55 Los ejemplos de un ligando quiral SegPhos para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol ((*R*)-DTBM-SEGPHOS); (*R*)-(+)-5,5'-bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol ((*R*)-SEGPHOS); (*R*)-(+)-5,5'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol ((*R*)-DM-SEGPHOS) y similares.

Otros ligandos quirales

60 Los ejemplos de otros ligandos quirales para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: (-)-2,3-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolanil]-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-*H*-pirrol-2,5-diona [catASium® MNXyIF(*R*)]; anhídrido (-)-2,3-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolanil]maleico [catASium® M(*R*)]; (3*R*,4*R*)-(+)-bis(difenilfosfino)-1-bencilpirrolidina [catASium® D(*R*)]; (+)-[4-[(1*R*,4*S*)-3-(difenilfosfino)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]-2,5-dimetil-3-tien-3-il]bis(3,5-dimetilfenil)fosfina [catASium® T3] y [*R*,*S*, TanIAphos].

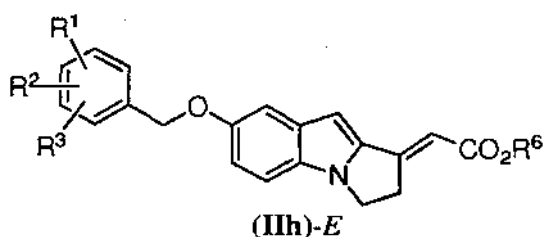
65

Ejemplos representativos de catalizadores de Cu

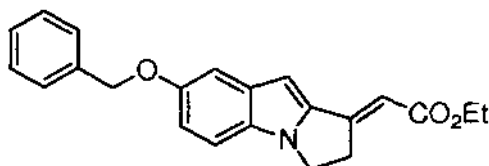
- Los ejemplos de un catalizador de cobre para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: [(PPh₃P)CuH]₆ (reactivo de Stryker); Ph₃PCuH; CuCl; (Ph₃P)CuF(EtOH)₂; Cu(OAc)₂•H₂O; CuCl₂•H₂O; [(3,5-xilil)₃P]₂CuNO₃; CuOt-Bu; CuF₂; complejos de carbeno *N*-heterocíclicos CuH; y similares. Los catalizadores de cobre que comprenden complejos de carbeno *N*-heterocíclicos CuH (NHC) se describen en la técnica, véase, por ejemplo, Herrmann, W. A., *Angew. Chem.*, Ed. Int. 2002, 41, 1290-1309.

Ejemplos representativos de reactivos de hidruro

- Los ejemplos de un reactivo de hidruro para su uso en la etapa de reducción de la presente invención incluyen: poli(metilhidrosiloxano) (PMHS); tetrametildisiloxano (TMDSO, TMDS); H₂; Et₃SH; PhSiH₃; PhMe₂SiH; Bu₃SnH; Ph₂Si₂H y similares.
- En algunas realizaciones, el ligando de fosfina quiral comprende un ligando quiral Josiphos, un ligando quiral MandyphosTM, un ligando quiral MeO-biPhep, un ligando quiral BINAP, un ligando quiral NorPhos, un ligando quiral P-Phos, un ligando quiral Phanephos o un ligando quiral SegPhos.
- Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a la preparación de compuestos de Fórmula (III) utilizando un isómero *E* del compuesto de Fórmula (IIh). Los ligandos de fosfina quirales adecuados que pueden utilizarse con el isómero *E* incluyen, por ejemplo, (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; (*R*)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo; (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol; (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina y similares.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es de Fórmula (IIh)-*E*:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:

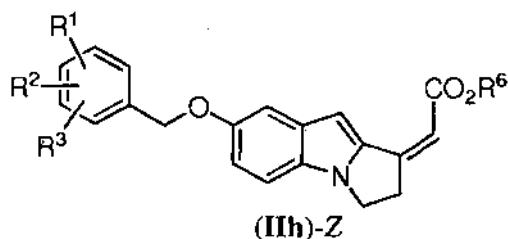


En algunas realizaciones, el ligando de fosfina quiral comprende:

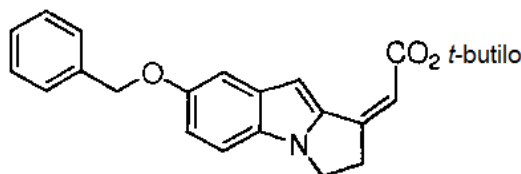
- (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
 (*R*)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xilil)fosfino]-1,1'-binaftilo;
 (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol; o
 (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina.
- En algunas realizaciones, el ligando de fosfina quiral comprende (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina y similares.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a la preparación de compuestos de Fórmula (III) utilizando un isómero *Z* del compuesto de Fórmula (IIh). Los ligandos de fosfina quirales adecuados que pueden utilizarse con el isómero *Z* incluyen, por ejemplo, (*S*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es de Fórmula (IIh)-*Z*:



En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:



5

t

En algunas realizaciones, el ligando de fosfina quiral comprende (*S*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

10 En algunas realizaciones, el catalizador de cobre comprende [(PPh₃)CuH]₆, Ph₃PCuH, CuCl, (Ph₃P)CuF•(EtOH)₂, Cu(OAc)₂•H₂O, CuCl₂•H₂O, [(3,5-xilil)₃P]₂CuNO₃, CuOt-Bu o CuF₂.

En algunas realizaciones, el catalizador de cobre comprende Cu(OAc)₂•H₂O.

15 En algunas realizaciones, el reactivo de hidruro comprende poli(metilhidrosiloxano) (PMHS), tetrametildisiloxano (TMDS), H₂, Et₃SH, PhSiH₃, PhMe₂SiH, Bu₃SnH o Ph₂Si₂H.

En algunas realizaciones, el reactivo de hidruro comprende poli(metilhidrosiloxano) (PMHS).

20 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de reducción comprende un disolvente aprótico.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de reducción comprende tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, éter *terc*-butílico de metilo o tetrahidropirano.

25 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de reducción comprende tetrahidrofurano (THF).

En algunas realizaciones, la etapa de reducción se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.

30 En algunas realizaciones, la etapa de reducción se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de reducción se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende nitrógeno.

35 En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el ligando de fosfina quiral es de aproximadamente 150,0:1,0 a aproximadamente 250,0:1,0.

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el ligando de fosfina quiral es de aproximadamente 200,0:1,0.

40 En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el catalizador de cobre es de aproximadamente 150,0:1,0 a aproximadamente 250,0:1,0.

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el catalizador de cobre es de aproximadamente 200,0:1,0.

45

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh), el ligando de fosfina quiral y el catalizador de cobre es de aproximadamente 200,0:1,0:1,0.

50 En algunas realizaciones, la relación ponderal entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el reactivo de hidruro es de aproximadamente 1,0:0,1 a aproximadamente 1,0:3,0.

En algunas realizaciones, la relación ponderal entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el reactivo de hidruro es de

aproximadamente 1,0:0,3 a aproximadamente 1,0:1,5.

En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IIh) y el reactivo de hidruro es de aproximadamente 1,0:0,5.

5

En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende adicionalmente la etapa de:

10

añadir una primera mezcla que comprende el ligando de fosfina quiral, el catalizador de cobre y el disolvente de la etapa de reducción, a una segunda mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIh) y el disolvente de la etapa de reducción, para formar una primera mezcla de la etapa de reducción.

En algunas realizaciones, la segunda mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIh) y el disolvente de la etapa de reducción está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 25 °C.

15

En algunas realizaciones, la segunda mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIh) y el disolvente de la etapa de reducción está a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 15 °C.

En algunas realizaciones, la segunda mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIh) y el disolvente de la etapa de reducción está a una temperatura de aproximadamente 5 °C.

20

En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende además añadir el alcohol C₃-C₈ estéricamente impedido a la primera mezcla de la etapa de reducción para formar una segunda mezcla de la etapa de reducción.

25

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de tratar la segunda mezcla de la etapa de reducción con una mezcla acuosa que comprende cloruro de amonio para formar una mezcla bifásica de la etapa de reducción.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de separar la mezcla bifásica de la etapa de reducción en una fase acuosa que comprende cloruro de amonio y una tercera mezcla de la etapa de reducción.

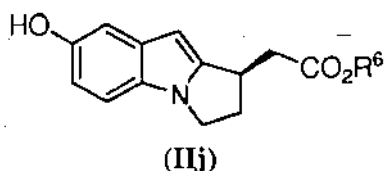
30

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de concentrar la tercera mezcla de la etapa de reducción para aislar el compuesto de Fórmula (IIi).

VI. Etapa de desprotección

35

Un aspecto de la presente invención se refiere a procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo:

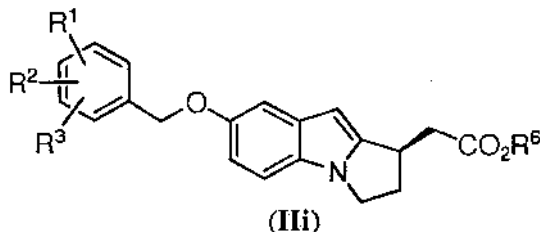


40

en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄; que comprenden la etapa de:

desproteger un compuesto de Fórmula (IIi):

45



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄; en presencia de hidrógeno, un catalizador de paladio y un disolvente de la etapa de desprotección, para formar el compuesto de Fórmula (IIj).

50

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

5 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

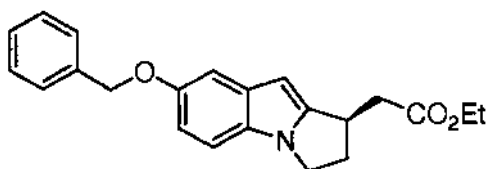
10

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

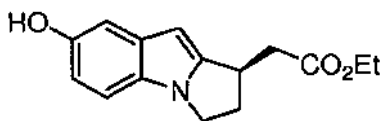
15 En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Iii) es:



20

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Iij) es:



25 En algunas realizaciones, el catalizador de paladio comprende paladio sobre carbono.

En algunas realizaciones, el catalizador de paladio comprende desde paladio aproximadamente al 2 % sobre carbono hasta paladio aproximadamente al 10 % sobre carbono.

30 En algunas realizaciones, el catalizador de paladio comprende paladio aproximadamente al 10 % sobre carbono.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de desprotección comprende un disolvente adecuado.

35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de desprotección comprende metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, *n*-butanol, ciclohexano, pentano, hexano, tetrahidrofurano, éter *terc*-butílico de metilo (MTBE), acetona, etil metil cetona, acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de desprotección comprende acetato de etilo.

40 En algunas realizaciones, el acetato de etilo está sustancialmente libre de oxígeno disuelto.

En algunas realizaciones, la etapa de desprotección comprende además la etapa de:

45 añadir el catalizador de paladio a una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (Iii) y el disolvente de la etapa de desprotección para formar una primera mezcla de la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de:

50 tratar la mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (Iii) y el disolvente de la etapa de desprotección con HCl antes de añadir el catalizador de paladio.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de:

55 exponer la primera mezcla de la etapa de desprotección a una atmósfera de hidrógeno para formar una segunda mezcla la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de:

exponer la primera mezcla de la etapa de desprotección a una atmósfera de hidrógeno a una presión de aproximadamente 68,95 kPa a aproximadamente 482,63 kPa para formar una segunda mezcla de la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de:

exponer la primera mezcla de la etapa de desprotección a una atmósfera de hidrógeno a una presión de aproximadamente 206,84 kPa a aproximadamente 413,69 kPa para formar una segunda mezcla de la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de:

exponer la primera mezcla de la etapa de desprotección a una atmósfera de hidrógeno a una presión de aproximadamente 344,74 kPa para formar una segunda mezcla de la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de filtrar la segunda mezcla de la etapa de desprotección para formar una tercera mezcla de la etapa de desprotección.

En algunas realizaciones, la tercera mezcla de la etapa de desprotección está sustancialmente libre del catalizador de paladio.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de concentrar la tercera mezcla de la etapa de desprotección para formar un concentrado que comprende el compuesto de Fórmula (IIj).

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de añadir a dicho concentrado que comprende dicho compuesto de Fórmula (IIj) una mezcla que comprende éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y hexanos para formar un precipitado que comprende dicho compuesto de Fórmula (IIj).

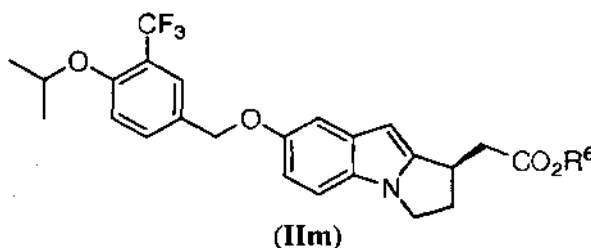
En algunas realizaciones, la relación de volumen entre el éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y los hexanos es de aproximadamente 1,0:2,0.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de aislar el precipitado del compuesto de Fórmula (IIj) de la mezcla que comprende éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y hexanos.

En algunas realizaciones, el aislamiento del precipitado del compuesto de Fórmula (IIj) comprende la filtración.

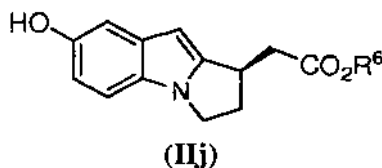
VII. Etapa de alquilación

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIm) o una sal del mismo:

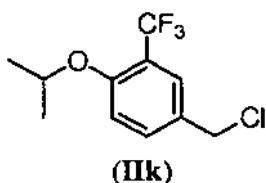


en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄; que comprenden la etapa de:

alquilar el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo:



con 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIk):



5 en presencia de una base de la etapa de alquilación y un disolvente de la etapa de alquilación para formar el compuesto de Fórmula (IIm).

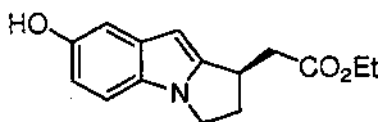
En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

10 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIj) es:



20 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de alquilación comprende una base inorgánica.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de alquilación comprende una base de carbonato.

25 En algunas realizaciones, la base de la etapa de alquilación comprende carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de alquilación comprende carbonato de cesio.

30 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de alquilación comprende un disolvente aprótico.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de alquilación comprende acetona, 2-butanona, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo.

35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de alquilación comprende acetonitrilo.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de alquilación comprende dimetilformamida (DMF).

40 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de alquilación está sustancialmente libre de agua.

En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.

45 En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende nitrógeno.

50 En algunas realizaciones, la relación molar entre el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)), el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo y la base de la etapa de alquilación es de aproximadamente 1,0:1,0:0,5 a aproximadamente 2,0:1,0:3,0.

55 En algunas realizaciones, la relación molar entre el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)), el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo y la base de la etapa de alquilación es de aproximadamente

1,0:1,0:1,0 a aproximadamente 1,5:1,0:2,0.

5 En algunas realizaciones, la relación molar entre el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)), el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo y la base de la etapa de alquilación es de aproximadamente 1,0:1,0:1,0 a aproximadamente 1,2:1,0:1,5.

10 En algunas realizaciones, la relación molar entre el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)), el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo y la base de la etapa de alquilación es de aproximadamente 1,0:1,0:1,3.

En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

15 En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C.

20 En algunas realizaciones, la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 65 °C.

25 En algunas realizaciones, la etapa de alquilación comprende además la etapa de añadir el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)) a una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo, la base de la etapa de alquilación y el disolvente de la etapa de alquilación para formar una mezcla de la etapa de alquilación.

30 En algunas realizaciones, la adición del 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (Fórmula (IIk)) a una mezcla que comprende el compuesto de Fórmula (IIj) o una sal del mismo, la base de la etapa de alquilación y el disolvente de la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de alquilación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C.

35 En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de alquilación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 55 °C a aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de alquilación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C.

40 En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de alquilación se mantiene a una temperatura de aproximadamente 65 °C.

45 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de aislar el compuesto de Fórmula (IIm) de la mezcla de la etapa de alquilación para formar un concentrado que comprende el compuesto de Fórmula (IIm).

50 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de añadir a dicho concentrado que comprende dicho compuesto de Fórmula (IIm) una mezcla que comprende éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y hexanos para formar un precipitado.

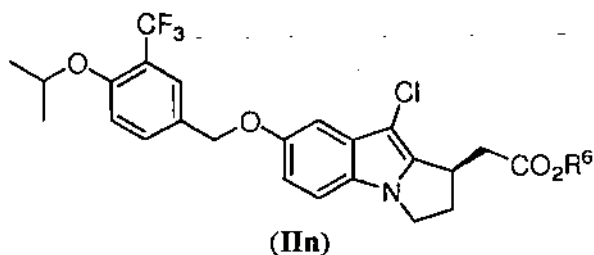
En algunas realizaciones, la relación de volumen entre el éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y los hexanos es de aproximadamente 1,0:1,0.

55 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de aislar el precipitado del compuesto de Fórmula (IIm) de la mezcla que comprende éter *terc*-butílico de metilo (MTBE) y hexanos.

En algunas realizaciones, el aislamiento del precipitado del compuesto de Fórmula (IIm) comprende la filtración.

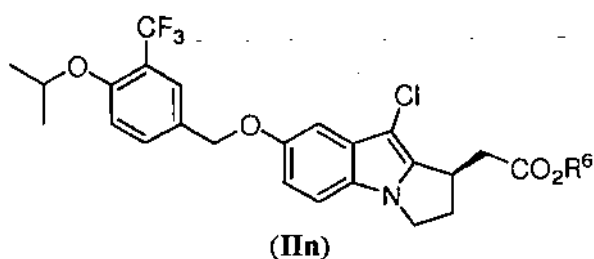
60 VIII. Etapa de cloración

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIn):



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄;
que comprenden la etapa de:

- 5 clorar un compuesto de Fórmula (II m) o una sal del mismo:



- 10 con un agente de cloración en presencia de un disolvente de la etapa de cloración para formar el compuesto de Fórmula (II n).

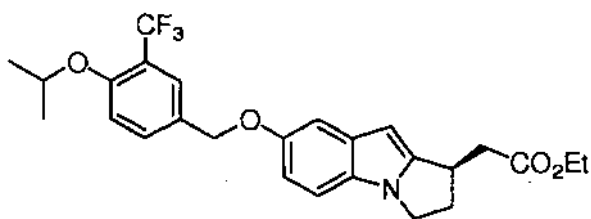
En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

- 15 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II m) es:



- 25 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el agente de cloración comprende hipoclorito de *t*-butilo, cloro (es decir, Cl₂), *N*-clorosuccinamida (NCS) o ácido triclorocianúrico (TCCA).

- 30 En algunas realizaciones, el agente de cloración comprende *N*-clorosuccinamida (NCS).

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de cloración comprende cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo.

- 35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de cloración comprende cloruro de metileno.

En algunas realizaciones, la etapa de cloración comprende además la etapa de añadir una mezcla del agente de cloración y el disolvente de la etapa de cloración a una mezcla del compuesto de Fórmula (II m) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa de cloración para formar una mezcla de la etapa de cloración.

- 40 En algunas realizaciones, la mezcla del compuesto de Fórmula (II m) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa

de cloración está a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla del compuesto de Fórmula (II_m) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C.

5 En algunas realizaciones, la mezcla del compuesto de Fórmula (II_m) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C.

10 En algunas realizaciones, después de la adición de la mezcla del agente de cloración y el disolvente de la etapa de cloración a una mezcla del compuesto de Fórmula (II_m) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa de cloración, la mezcla de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 30 °C.

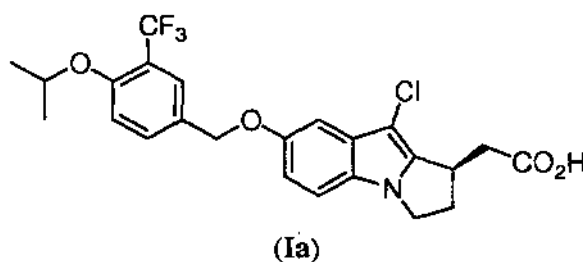
15 En algunas realizaciones, el proceso comprende además las etapas de tratar la mezcla de la etapa de cloración con una mezcla acuosa de tiosulfato de sodio para formar una mezcla bifásica de la etapa de cloración.

En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de separar la mezcla bifásica de la etapa de cloración en una fase acuosa que comprende tiosulfato de sodio y una segunda mezcla de la etapa de cloración.

20 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de concentrar la segunda mezcla de la etapa de cloración para aislar el compuesto de Fórmula (II_n).

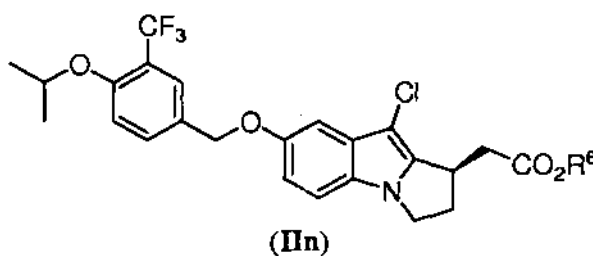
IX. Etapa de hidrólisis

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (I_a):



30 que comprenden la etapa de:

hidrolizar un compuesto de Fórmula (II_n):



35 en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄;

en presencia de una base de la etapa de hidrólisis y un disolvente de la etapa de hidrólisis para formar el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (Fórmula (I_a)).

40 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

45 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de hidrólisis es un hidróxido de metal alcalino.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de hidrólisis se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

5

En algunas realizaciones, la base de la etapa de hidrólisis comprende hidróxido de sodio.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de hidrólisis comprende hidróxido de potasio.

10 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende dioxano, metanol, etanol, isopropanol o tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende dioxano.

15 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende metanol.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende dioxano, metanol y agua.

20 En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza en presencia de agua.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 40 °C.

25 En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

30 En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis comprende además la etapa de aislar el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**).

35 En algunas realizaciones, el aislamiento comprende la filtración.

En algunas realizaciones, después del aislamiento, el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**) tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 95 % o mayor.

40

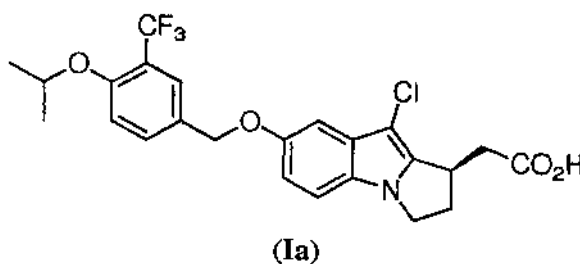
En algunas realizaciones, después del aislamiento, el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**) tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 97 % o mayor.

45 En algunas realizaciones, después del aislamiento, el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**) tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 98 % o mayor.

X. Etapa de contacto

50

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de una sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**1a**):



55

que comprenden la etapa de:

- 5 poner en contacto el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético con L-lisina o una sal de la misma, en presencia de un disolvente de la etapa de contacto y H₂O para formar la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia).
- En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende un disolvente adecuado.
- 10 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende un disolvente aprótico.
- En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo.
- 15 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende acetonitrilo.
- En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende un disolvente prótico.
- En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende un alcohol C₁-C₆.
- 20 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de contacto comprende etanol o isopropanol.
- En algunas realizaciones, la etapa de contacto se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.
- En algunas realizaciones, la etapa de contacto se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.
- 25 En algunas realizaciones, la etapa de contacto se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende nitrógeno.
- 30 En algunas realizaciones, la relación molar entre el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético y la L-lisina es de aproximadamente 1,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,2.
- En algunas realizaciones, la relación molar entre el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético y la L-lisina es de aproximadamente 1,0:1,0.
- 35 En algunas realizaciones, la etapa de contacto comprende además la etapa de añadir una solución acuosa de L-lisina a una primera mezcla de contacto que comprende el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético y el disolvente de contacto para formar una segunda mezcla de contacto.
- 40 En algunas realizaciones, la primera mezcla de contacto está a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 80 °C.
- En algunas realizaciones, la primera mezcla de contacto está a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 75 °C.
- 45 En algunas realizaciones, la primera mezcla de contacto está a una temperatura de aproximadamente 65 °C a aproximadamente 75 °C.
- 50 En algunas realizaciones, la primera mezcla de contacto está a una temperatura de aproximadamente 70 °C.
- En algunas realizaciones, el proceso comprende además las etapas de enfriar la segunda mezcla de contacto y cristalizar la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- 55 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la etapa de aislar la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- En algunas realizaciones, el aislamiento comprende la filtración.
- 60 En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 95 % o mayor.
- 65 En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 97 %

o mayor.

En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 99 % o mayor.

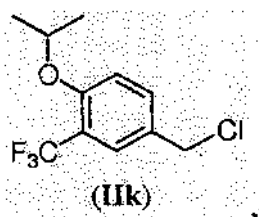
En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 95 % o mayor.

En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 97 % o mayor.

En algunas realizaciones, después del aislamiento, la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 99 % o mayor.

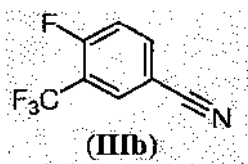
XI. Procesos relacionados con el intermedio 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de formula (IIk) (No reivindicado)

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para la preparación de 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIk):

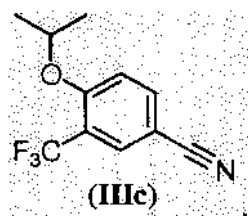


que comprenden las siguientes etapas:

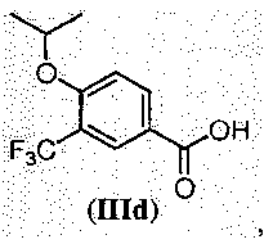
a) añadir isopropanol al 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIb):



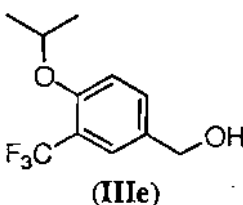
en presencia de una base de la etapa de adición y un disolvente de la etapa de adición, para formar el 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc):



b) hidrolizar el 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc) en presencia de una base de hidróxido de la etapa de hidrólisis, un disolvente de la etapa de hidrólisis y agua, para formar ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) o una sal del mismo:



- 5 c) reducir el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula **(III d)** o una sal del mismo, en presencia de un agente reductor y un disolvente de la etapa de reducción, para formar (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol de Fórmula **(III e)**:



- 10 y d) clorar el (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol de Fórmula **(III e)** en presencia de un agente de cloración y un disolvente de la etapa cloración, para formar 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benzene de Fórmula **(III k)**.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de adición comprende un alquilóxido C₃-C₈ de metal alcalino.

- 15 En algunas realizaciones, la base de la etapa de adición comprende un propan-2-olato de metal alcalino, un 2-metilpropan-2-olato de metal alcalino, un 2-metilbutan-2-olato de metal alcalino, un 2,3-dimetilbutan-2-olato de metal alcalino, un 2,3,3-trimetilbutan-2-olato de metal alcalino, un 3-metilpentan-3-olato de metal alcalino o un 3-etilpentan-3-olato de metal alcalino.

- 20 En algunas realizaciones, el metal alcalino es litio, sodio o potasio.

En algunas realizaciones, la base de la etapa de adición comprende propan-2-olato de potasio, 2-metilpropan-2-olato de potasio, 2-metilbutan-2-olato de potasio, 2,3-dimetilbutan-2-olato de potasio, 2,3,3-trimetilbutan-2-olato de potasio, 3-metilpentan-3-olato de potasio o 3-etilpentan-3-olato de potasio.

- 25 En algunas realizaciones, la base de la etapa de adición comprende de 2-metil-2-olato de potasio.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de adición comprende un disolvente aprótico.

- 30 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de adición comprende tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, éter *terc*-butílico de metilo o tetrahidropirano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de adición comprende tetrahidrofurano (THF).

- 35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de adición está sustancialmente libre de agua.

En algunas realizaciones, la etapa de adición se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte.

- 40 En algunas realizaciones, la etapa de adición se realiza en una atmósfera sustancialmente inerte que comprende argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la etapa de adición se realiza en una atmósfera que comprende sustancialmente nitrógeno.

- 45 En algunas realizaciones, la etapa de adición comprende además la etapa de:

añadir una mezcla que comprende la base de la etapa de adición y el disolvente de la etapa de adición a una mezcla que comprende el isopropanol, el 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula **(III b)** y el disolvente de la etapa de adición, para formar una mezcla de la etapa de adición.

- 50 En algunas realizaciones, la mezcla que comprende el isopropanol, el 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo de

Fórmula (IIIb) y el disolvente de la etapa de adición está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C.

5 En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de adición está a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 35 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla de la de la etapa de adición está a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C.

10 En algunas realizaciones, la mezcla de la de la etapa de adición está a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de adición comprende además la etapa de:

15 inactivar la mezcla de la etapa de adición con agua para formar una mezcla bifásica que comprende 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc).

En algunas realizaciones, la etapa de adición comprende además la etapa de:

20 separar la mezcla bifásica que comprende el 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc) en una fase acuosa y una fase orgánica que comprende 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc).

25 En algunas realizaciones, la etapa de adición comprende además la etapa de aislar el 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc) de la fase orgánica que comprende 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc).

En algunas realizaciones, la base de hidróxido de la etapa de hidrólisis comprende hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

30 En algunas realizaciones, la base de hidróxido de la etapa de hidrólisis comprende hidróxido de sodio.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende un alquilalcohol C₁-C₄.

35 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, o *n*-butanol.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de hidrólisis comprende etanol.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis comprende además la etapa de:

40 añadir una mezcla acuosa de la base de hidróxido de la etapa de hidrólisis a una mezcla que comprende el 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo de Fórmula (IIIc) y el disolvente de la etapa de hidrólisis, para formar una mezcla de la etapa de hidrólisis.

45 En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de hidrólisis está a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C.

En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de hidrólisis está a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 85 °C.

50 En algunas realizaciones, la mezcla de la etapa de hidrólisis está a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis comprende además la etapa de:

55 concentrar la mezcla de la etapa de hidrólisis para formar un concentrado que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIIId) o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis comprende además la etapa de:

60 tratar el concentrado que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIIId) o una sal del mismo, con un ácido de Brønsted para formar una suspensión que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIIId) o una sal del mismo.

65 En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende HCl acuoso.

En algunas realizaciones, la etapa de hidrólisis comprende además la etapa de aislar el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) o la sal del mismo de la suspensión que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) o la sal del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el aislamiento del ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) se realiza mediante filtración.

En algunas realizaciones, el agente de la etapa de reducción comprende BH_3 o hidruro de litio y aluminio (LAH).

- 10 En algunas realizaciones, el agente de la etapa de reducción comprende BH_3 .

En algunas realizaciones, el agente de la etapa de reducción comprende $BH_3 \cdot THF$ o $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$.

- 15 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de reducción comprende tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, éter *terc*-butílico de metilo o tetrahidropirano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de reducción comprende tetrahidrofurano (THF).

- 20 En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende adicionalmente la etapa de:

añadir una mezcla que comprende el agente de la etapa de reducción y el disolvente de la etapa de reducción a una mezcla que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) o una sal del mismo y el disolvente de la etapa de reducción, para formar una primera mezcla de la etapa de reducción.

- 25 En algunas realizaciones, la mezcla que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) y el disolvente de la etapa de reducción está a una temperatura de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 15 °C.

- 30 En algunas realizaciones, la mezcla que comprende el ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico de Fórmula (IIId) y el disolvente de la etapa de reducción está a una temperatura de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende además la etapa de calentar la primera mezcla de la etapa de reducción a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C.

- 35 En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende además la etapa de calentar la primera mezcla de la etapa de reducción a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende además la etapa de calentar la primera mezcla de la etapa de reducción a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

40

En algunas realizaciones, la etapa de reducción comprende adicionalmente la etapa de:

- 45 inactivar la primera mezcla de la etapa de reducción con un alquilalcohol C_1-C_4 o un ácido de Brønsted o ambos, para formar una segunda mezcla de la etapa de reducción que comprende el (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol de Fórmula (IIIe).

En algunas realizaciones, el alquilalcohol C_1-C_4 comprende metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol o *n*-butanol.

- 50 En algunas realizaciones, el alquilalcohol C_1-C_4 comprende metanol.

En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende HCl.

En algunas realizaciones, el ácido de Brønsted comprende HCl acuoso.

- 55 En algunas realizaciones, la etapa de aislar el (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol de Fórmula (IIIe) de la segunda mezcla de la etapa de reducción.

En algunas realizaciones, el agente de la etapa de cloración comprende cloruro de tionilo, ácido triclorocianúrico (TCCA), cloruro de oxalilo, cloruro de oxalilo/DMF, $PPh_3/Cl_3CC(O)CCl_3$ o PPh_3/Cl_3CN .

60

En algunas realizaciones, el agente de la etapa de cloración comprende cloruro de tionilo.

- 65 En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de cloración comprende tolueno, benceno, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, éter dietílico, éter dibutílico, éter *terc*-butílico de metilo o tetrahidropirano.

En algunas realizaciones, el disolvente de la etapa de cloración comprende tolueno.

En algunas realizaciones, la etapa de cloración comprende además la etapa de:

- 5 añadir el agente de la etapa de cloración a una mezcla que comprende el (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol de Fórmula (IIIe) y el disolvente de la etapa de cloración para formar una primera mezcla de la etapa de cloración.

10 En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 55 °C.

En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C.

15 En algunas realizaciones, la primera mezcla de la etapa de cloración está a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C.

En algunas realizaciones, la etapa de cloración comprende además la etapa de:

- 20 concentrar la primera mezcla de la etapa de cloración para formar una segunda mezcla de la etapa de cloración que comprende el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk).

25 En algunas realizaciones, la etapa de cloración comprende además la etapa de tratar la segunda mezcla de la etapa de cloración que comprende el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk) con una base de la etapa de cloración.

En algunas realizaciones, la etapa de cloración comprende además la etapa de aislar el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk).

30 En algunas realizaciones, el aislamiento del 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk) comprende la destilación.

35 En algunas realizaciones, el aislamiento del 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk) comprende la destilación, en la que el 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno de Fórmula (IIIk) destila a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C a un vacío de aproximadamente 0,013 Pa.

Los procesos anteriores, en relación con el intermedio (IIIk) no están cubiertos por las reivindicaciones.

Usos y productos intermedios

40 Un aspecto de la presente invención proporciona, entre otros, intermedios preparados mediante cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

45 La presente invención proporciona además las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos preparados mediante cualquiera de los procesos como se describen en el presente documento.

50 La presente invención proporciona además los procesos de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en los que el compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo se prepara mediante cualquiera de los procesos como se describen en el presente documento.

55 La presente invención proporciona además los intermedios, como se describen en el presente documento, para su uso en los procesos para la preparación de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo.

La presente invención proporciona además los usos de los compuestos, como se describen en el presente documento, en los procesos para la preparación de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento.

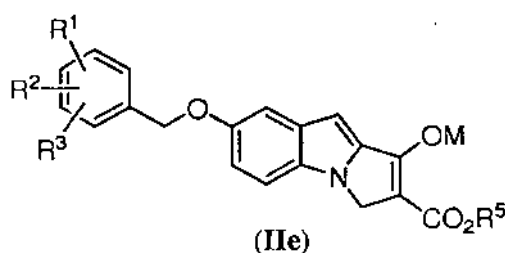
65 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento para su uso en un proceso para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento, para su uso en un proceso para preparar una composición farmacéutica para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo.
- 10 La presente invención proporciona además intermedios que son útiles en la preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia), las sales y las formas cristalinas de los mismos.

1) Compuestos de Fórmula (Ile)

- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Ile):



- 20 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; R⁵ es alquilo C₁-C₄ y M es potasio.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

- 25 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

- 30 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, OCH(CH₃)₂ y CF₃.

En algunas realizaciones, R¹ es H.

- 35 En algunas realizaciones, R² es OCH(CH₃)₂.

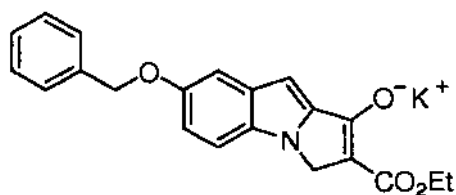
En algunas realizaciones, R³ es CF₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

- 40 En algunas realizaciones, R⁵ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

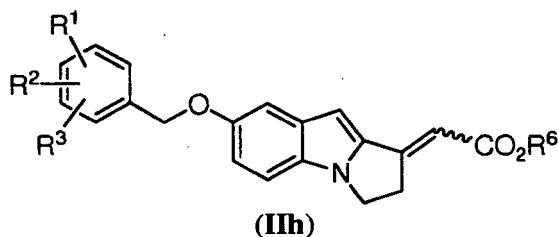
En algunas realizaciones, R⁵ es CH₂CH₃.

- 45 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ile) es:



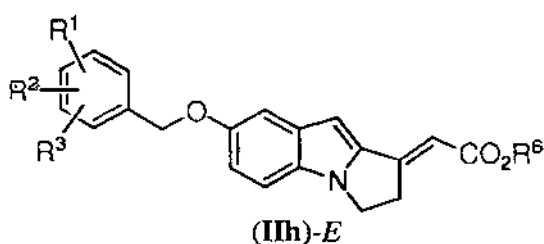
2) Compuestos de Fórmula (Iih)

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IIh), o a una sal del mismo:



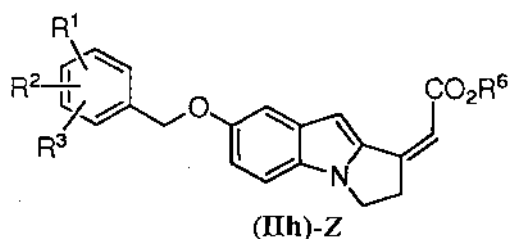
- 5 en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro y R⁶ es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es de Fórmula (IIh)-E:



10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es de Fórmula (IIh)-Z:



15

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

20 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

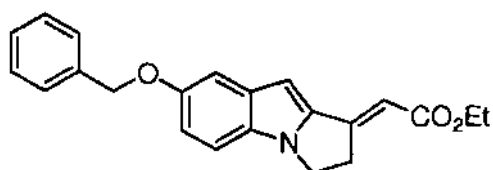
25 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

30 En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

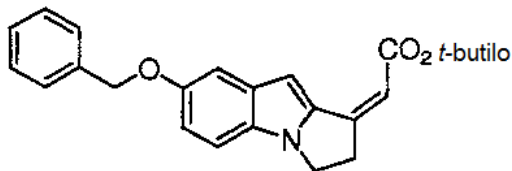
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:

5

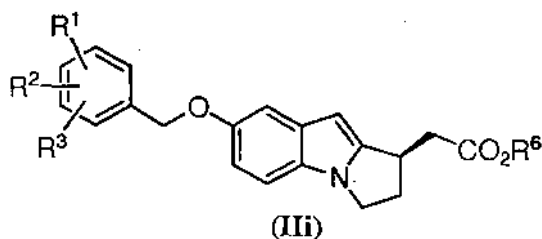


,t

o una sal del mismo.

10 **3) Compuestos de Fórmula (Iii)**

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (Iii):



15

en la que R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro y R⁶ es alquilo C₁-C₄.

20 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, CH₃ y OCH₃.

25 En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son cada uno H.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

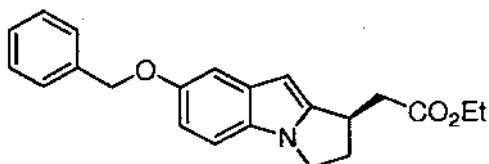
En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

30

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

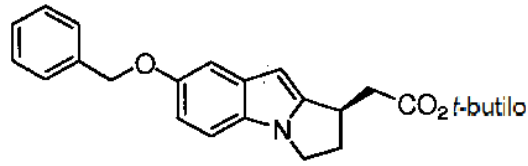
35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:



o una sal del mismo.

40

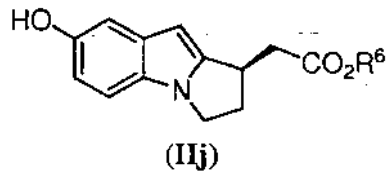
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIh) es:



o una sal del mismo.

5 **4) Compuestos de Fórmula (IIj)**

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IIj) o a una sal del mismo:



10 en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄.

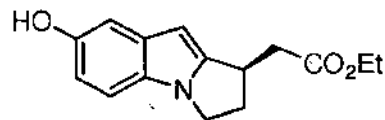
En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

15 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

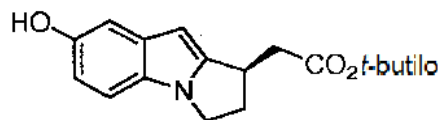
En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIj) es:



25 o una sal del mismo.

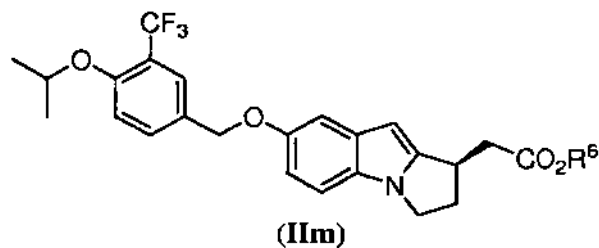
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIj) es:



30 o una sal del mismo.

5) Compuestos de Fórmula (IIm)

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IIm) o a una sal del mismo:



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂(CH₂)₂CH₃ o *t*-butilo.

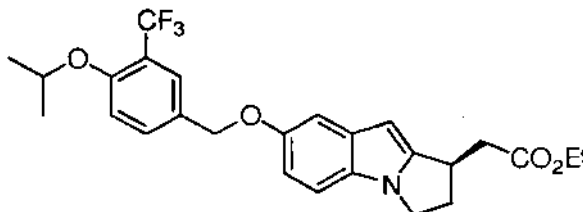
5 En algunas realizaciones, R⁶ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o CH₂(CH₂)₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, R⁶ es *t*-butilo.

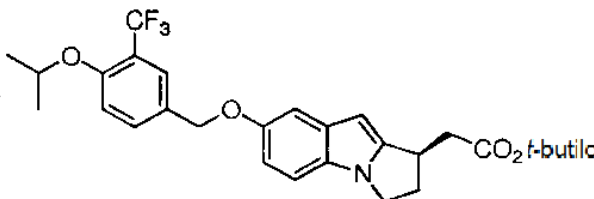
10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIm) es:



15 o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IIIm) es:



20

o una sal del mismo.

25 Otras utilidades

Otro objeto de la presente invención se refiere a los compuestos radiomarcados de la presente invención que podrían ser útiles no solo en la formación de radio-imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor S1P1 en muestras de tejido, incluyendo el humano, y para identificar ligandos del receptor S1P1 mediante la unión inhibitoria de un compuesto radiomarcado. Es un objeto adicional de la presente invención desarrollar nuevos ensayos del receptor S1P1 que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención incluye los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención. Los compuestos isotópicamente o radiomarcados son aquellos que son idénticos a los compuestos desvelados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra más habitualmente en naturaleza. Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ²H (también escrito como D de deuterio), ³H (también escrito como T de tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de marcaje del receptor S1P1 y de competencia *in vitro*, los compuestos que incorporan ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I o ³⁵S serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de formación de radio-imágenes ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br o ⁷⁷Br serán generalmente los más útiles.

45

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto de Fórmula (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (Ile), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), (IIIm), (IIlb), (IIlc), (IIld) o (IIle) que ha incorporado al menos un radionúclido; en algunas realizaciones el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br.

50 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles en los ensayos de distribución tisular del compuesto y/o del sustrato. En algunas realizaciones el radionúclido ³H y/o los isótopos ¹⁴C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ²H) puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, el aumento de la semivida *in vivo* o la disminución de las necesidades de dosificación) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo sin marcar isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se analizan a continuación. Por otra parte, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser ya sea el isótopo más habitual de dichos átomos o el radioisótopo o el isótopo no radiactivo más raros.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, la incorporación de niveles de actividad de tritio en las moléculas diana, son los siguientes:

- A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente produce productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.
- B. Reducción con borohidruro de sodio [^3H]: Este procedimiento es bastante barato y requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como los aldehídos, las cetonas, las lactonas, los ésteres y similares.
- C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [^3H]: Este procedimiento ofrece productos de actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contengan grupos funcionales reducibles tales como los aldehídos, las cetonas, las lactonas, los ésteres y similares.
- D. Marcaje por exposición a gas tritio: Este procedimiento implica exponer los precursores que contienen protones intercambiables al gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.
- E. *N*-Metilación utilizando yoduro de metilo [^3H]: Este procedimiento se emplea generalmente para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metilo (^3H) mediante el tratamiento de los precursores apropiados con yoduro de metilo (^3H) de alta actividad específica. Este método en general permite una mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, 70-90 Ci/nmol.

Los métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en las moléculas diana incluyen:

- A. Reacciones Sandmeyer y similares: Este procedimiento transforma una arilamina o una heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato de diazonio y posteriormente en un compuesto marcado con ^{125}I utilizando Na^{125}I . Un procedimiento representativo fue publicado por Zhu, G.-D. y colaboradores en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.
- B. Orto ^{125}I odación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación del ^{125}I en la posición orto de un fenol según se publicó por Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266l.
- C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo por ^{125}I : Este método es generalmente un proceso de dos etapas. La primer etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente intermedio de tri-alkylestano utilizando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o a través de un arilo o heteroarilo de litio, en presencia de un haluro de tri-alkylestano o de hexaalquildiestano [por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SNSN}(\text{CH}_3)_3$]. Un procedimiento representativo fue publicado por Le Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto del receptor S1P1 radiomarcado de Fórmula (Ia) puede utilizarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de Fórmula (Ia)" con el receptor S1P1. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto radiomarcado de Fórmula (Ia)" por la unión al receptor S1P1 está relacionada directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor de S1P1. En una realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} de menos de aproximadamente $500 \mu\text{M}$, en otra realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} de menos de aproximadamente $100 \mu\text{M}$, en otra realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} de menos de aproximadamente $10 \mu\text{M}$, en otra realización más el compuesto marcado tiene una CI_{50} de menos de aproximadamente $1 \mu\text{M}$ y en otra realización más, el inhibidor marcado tiene una CI_{50} de menos de aproximadamente $0,1 \mu\text{M}$.

Otros usos de los receptores y los métodos desvelados serán evidentes para los expertos en la materia sobre la base de, entre otros, una revisión de la presente divulgación.

Como se reconocerá, las etapas de los métodos de la presente invención no necesitan ser realizadas ningún número determinado de veces o en ninguna secuencia particular. Los objetos adicionales, las ventajas y las nuevas características de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que tienen por objeto ser ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir adicionalmente la invención sin limitar, sin embargo, la invención a las particularidades de estos ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, citados anteriormente y a continuación, se nombran de acuerdo con el CS ChemDraw Ultra Versión 7.0.1, el AutoNom versión 2.2 o el CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7. En ciertos casos se utilizan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la materia.

Química: Los datos de la resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H) se registraron en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (Quad Núcleo Probe) o un BBI (Broad Band Inverse) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm) utilizando la señal residual del disolvente. Las abreviaturas de RMN se utilizan de la siguiente manera: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, c = cuarteto, m = multiplete, sa = singulete ancho, ta = triplete ancho, sept = septeto. Las irradiaciones de microondas se realizaron utilizando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), la cromatografía en capa fina preparativa (TLC prep) se preformó sobre placas de 1 mm de gel de sílice PK6F 60 A (Whatman) y la cromatografía en columna se realizó en una columna de gel de sílice utilizando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se realizó a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi.

Especificaciones de la CLEM: Bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; Controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

Ejemplo 1.1: Preparación de 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benzeno.**Etapas A: Preparación de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo**

A una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (154 g, 814 μmol) en THF (1,5 l) se le añadió isopropanol (73,4 g, 1,22 mol). El matraz de reacción se purgó con N₂ y se enfrió en un baño de hielo (temperatura interna de 1,5 °C). Se añadió *t*-BuOK (1,0 M en THF, 847 ml, 847 μmol) lentamente durante 10 minutos mediante un embudo de adición (se observó una ligera exotermia a 31 °C) y se dejó en agitación a esa temperatura durante 30 min (la temperatura disminuyó a 18 °C durante este tiempo). El baño de hielo se retiró y se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida como se observa mediante CL/EM (-20 min). La mezcla resultante se inactivó con agua (500 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró y la capa acuosa se extrajo con MTBE (1 l). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con H₂O (750 ml) y salmuera (750 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (183 g, 798 μmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. Masa exacta calculada para C₁₁H₁₀F₃NO: 229,1, encontrada: CLEM m/z = 230,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 4,73 (sep, J = 6,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J₁ = 8,7, J₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,85(d, J = 1,9 Hz, 1H).

Etapas B: Preparación del ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico.

A una solución de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (183 g, 798 μmol) en EtOH (1 l) se le añadió NaOH 5 N (559 ml, 2,80 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Los compuestos volátiles se retiraron al vacío y se añadió HCl 3 N hasta que la mezcla fue ácida. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío. El sólido se lavó con agua y hexanos. El sólido se disolvió en EtOAc y se secó sobre MgSO₄ para proporcionar ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico (191 g, 770 μmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₁₁H₁₁F₃O₃: 248,1, encontrada: CLEM m/z = 249,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 4,76 (sep, J = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J₁ = 8,8, J₂ = 2,2 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapas C: Preparación de (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol.

A una solución del ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico (191 g, 770 μmol) en THF (2 l) a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 5 l en atmósfera de N₂ se le añadió BH₃ THF (solución 1 M en THF, 1,08 l, 1,08 mol) lentamente durante 15 min. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min momento en el que se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con MeOH (80,0 ml, 506 μmol) seguido de HCl ac. (1 M, 1,000 ml, 1,000 μmol) (se observó una ligera exotermia a 36 °C). Los compuestos orgánicos volátiles se retiraron al vacío y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 l, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat. (750 ml) y salmuera (750 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol (181 g, 763 μmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37

(d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,66 (s, 1H) 4,59-4,69 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1 = 8,5$, $J_2 = 2,2$ Hz 1H), 7,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno.

5 A una solución de (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol (181 g, 773 μ mol) en tolueno (1 l) se le añadió SOCl_2 (338 ml, 4,637 μ mol) (ligera exotermia a 35 °C después de la adición de SOCl_2) y se agitaron durante la noche en una matraz de fondo redondo de 2 l. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con hexanos (1 l). La solución se lavó con NaHCO_3 sat. (750 ml, 2 veces), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (194 g, 768 μ mol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color naranja. Opcionalmente el producto puede purificarse adicionalmente mediante destilación (punto de ebullición = 85 °C a 0,013 Pa) para obtener un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 4,56 (s, 2H) 4,65 (sep, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J_1 = 8,6$, $J_2 = 2,3$ Hz 1H), 7,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 1.2: Preparación de 2-metil-4-(triisocarpropilsililoxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo

Etapa A: Preparación de 2-metil-4-(triisopropilsililoxi)anilina.

20 A una solución de 4-amino-3-metilfenol (75,0 g, 609 μ mol) en THF (1,5 l) se le añadió imidazol (83 g, 1,22 mol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de triisopropilsililo (123 ml, 579 μ mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 3 h, se diluyó con MTBE (1,5 l) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (1,0 l). La fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaOH 0,5 N (500 ml, 2 veces), salmuera (500 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-metil-4-(triisopropilsililoxi)anilina (135 g, 482 μ mol, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color rojo. Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NOSi}$: 279,2, encontrada: CLEM $m/z = 280,5$, $[\text{M}+\text{H}^+]$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 18H), 1,21 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,31 (sa, 2H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-metil-4-(triisopropilsililoxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

30 A una solución de 2-metil-4-(triisopropilsililoxi)anilina (130 g, 465 μ mol) en THF (1,0 l) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (102 g, 465 μ mol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente y se añadió *N,N,N*-trimetiletilediamina (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen total y se diluyó con MTBE (1,0 l). La mezcla resultante se lavó con HCl 1 N (500 ml, 2 veces), salmuera (500 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La mezcla se concentró y se purificó mediante filtración con lecho de gel de sílice (hexanos) y se concentró para proporcionar 2-metil-4-(triisopropilsililoxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (100 g, 263 μ mol, rendimiento del 56,6 %) en forma de un aceite de color rojo con una pureza de aprox. el 90 % (RMN ^1H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$: 379,3, encontrada: CLEM $m/z = 380,4$, $[\text{M}+\text{H}^+]$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 18H), 1,23 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 6,05 (sa, 1H), 6,69 (m, 2H), 7,44 (m, 1H).

Ejemplo 1.3: Preparación de 1-metil-2-(2-(benciloxi)etil)succinato de (*R*)-4-*terc*-butilo.

Etapa A: Preparación del ácido (*R*)-2-(2-(benciloxi)etil)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico.

45 A una solución de (*S*)-4-bencil-3-(4-(benciloxi)butanoil)oxazolidin-2-ona (170 g, 482 μ mol) en THF (1,0 l) a -78 °C se le añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 530 ml, 530 μ mol) durante 10 minutos mediante una cánula. Después de agitar durante 1 h a -78 °C se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (82,0 ml, 554 μ mol) lentamente durante 45 min mediante una bomba de jeringa. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. (300 ml) y se agitó durante 10 min, se diluyó adicionalmente con H_2O (500 ml) y se extrajo con MTBE (1,0 l). Se aisló la capa orgánica, se trató con *N,N,N*-trimetiletilediamina (5 ml) y se agitó durante 2 min con el fin de eliminar el exceso de bromoacetato de *terc*-butilo. La mezcla se lavó con HCl 1 N (750 ml, 2 veces) y salmuera (1,0 l). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 262 g de 3-((*S*)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(benciloxi)pentanoato de (*R*)-*terc*-butilo en bruto.

60 A una solución de 3-((*S*)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-carbonil)-5-(benciloxi)pentanoato de (*R*)-*terc*-butilo en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 3,0 l) se le añadió H_2O_2 ac. al 30 % (230 ml) a 0 °C durante 20 min. A la mezcla se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (31,0 g, 738 μ mol) en H_2O (300 ml), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió sulfito de sodio (264 g, 2,10 mol) suspendido en agua (350 ml) en porciones durante 20 min (PRECAUCIÓN - ¡exotermia!). La mezcla se agitó durante 1,0 h y se acidificó a pH 5 con HCl 2 N. La mezcla se concentró para eliminar el THF y reducir el volumen. La mezcla resultante se diluyó con MTBE (1,0 l), los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (500 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar una mezcla del ácido (*R*)-2-(2-(benciloxi)etil)-4-*terc*-butoxi-4-

oxobutanoico y un auxiliar de oxazolidinona quiral.

El aceite en bruto se disolvió en MTBE (~1 l) y se añadió NaOH 1 N (1,0 l) para desplazar el producto ácido a la fase acuosa en forma del anión carboxilato. La capa orgánica se extrajo de nuevo con NaOH 1 N (750 ml). La fase acuosa básica se extrajo con MTBE (500 ml). Las fases orgánicas se desecharon. La fase acuosa se diluyó con MTBE (1,0 l) y la fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 6 N para protonar totalmente el grupo carboxilato y se repartió el compuesto en la fase orgánica. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (1,0 l), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto todavía contenía hasta un 25 % del auxiliar quiral, el siguiente ciclo descrito anteriormente se repitió de la siguiente manera.

Los extractos orgánicos se disolvieron en MTBE (1,0 l) y se lavaron con NaOH 1 N (1,0 l). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (500 ml, 2 veces). Las fases orgánicas se desecharon. La fase acuosa se diluyó con MTBE (1,0 l) y la fase acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta pH ~ 2 para desplazar el ácido de nuevo a la fase orgánica. Se aislaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido (*R*)-2-(2-(benciloxi)etil)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico (137 g, 378 μmol), rendimiento del 78 %, ee del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; pureza aprox. del 85 % mediante RMN ¹H. Masa exacta calculada para C₁₇H₂₄O₅: 308,2, encontrada: CLEM *m/z* = 309,6, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,83 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,45 (dd, *J*₁ = 16,5, *J*₂ = 5,4 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J*₁ = 16,5, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,32 (m, 5H).

El exceso enantiomérico se determinó mediante la conversión del ácido para proporcionar las correspondientes (*S*)Phg-OMe amida y (*R*)Phg-OMe amida por separado. Los espectros de RMN ¹H de cada derivado de amida contenía el 4,5 % del diastereoisómero correspondiente (ee del 91 %).

25 **Etapla B: Preparación de 1-metil 2-(2-(benciloxi)etil)succinato de (*R*)-4-*terc*-butilo.**

A una solución de ácido (*R*)-2-(2-(benciloxi)etil)-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico (120 g, 388 μmol) en DMA (750 ml) se le añadió NaHCO₃ (65,2 g, 776 μmol) seguido de Mel (36,4 ml, 582 μmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron NaHCO₃ (130 g, 1,55 mol) y Mel (72,8 ml, 1,16 mol) adicionales y la agitación continuó durante 20 h adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre MTBE (1,5 l) y H₂O (1,5 l). La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con MTBE (1,0 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (1,5 l, 2 veces), salmuera (1 l), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que contenía 1-metil 2-(2-(benciloxi)etil)succinato de (*R*)-4-*terc*-butilo (140 g, 379 μmol, rendimiento del 98 %). Masa exacta calculada para C₁₈H₂₆O₅: 322,2, encontrada: CLEM *m/z* = 323,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,42 (dd, *J*₁ = 16,3, *J*₂ = 5,3 Hz 1H), 2,63 (dd, *J*₁ = 16,5, *J*₂ = 9,0 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,32 (m, 5H).

40 **Ejemplo 1.4: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo.**

Etapla A: Preparación del ácido (*R*)-5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoico.

A una solución de *terc*-butilo 2-metil-4-triisopropilsililoxi)fenilcarbamato de *terc*-butilo (181 g, 477 μmol) en THF (1 l) en atmósfera de N₂ a -40 °C (ACN/baño de hielo seco) se le añadió *sec*-butil-litio (1,4 M en ciclohexano, 797 ml, 1,12 mol) durante aproximadamente 15 minutos a través de una cánula/aguja de transferencia. Se continuó agitando durante 1 h, momento en el que se añadió el diluato a través de una cánula/aguja de transferencia a una solución de 1-metil 2-(2-(benciloxi)etil)succinato de (*R*)-4-*terc*-butilo (98,5 g, 306 μmol) en THF (600 ml), se enfriaron a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se inactivó con solución de ácido cítrico ac. al 10 % (100 ml) mientras la mezcla todavía estaba fría. Se dejó calentar a aproximadamente 0 °C y se añadieron ácido cítrico ac. al 10 % (400 ml) adicional y EtOAc (1 l). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con ácido cítrico ac. al 10 % (500 ml) y salmuera (500 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

El concentrado se disolvió en DCM (1 l) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo (temperatura interna de 15 °C). Se añadió TMS-I (306 g, 1,53 mol) durante 15 minutos (se produjo burbujeo probablemente debido a la liberación de CO₂ del EtOAc residual, ningún aumento de temp). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió TMSI (100 g, 0,500 mol) adicional y la mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió lentamente a una solución de DCM/MeOH/Et₃N (1:1:1 900 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (1,0 l) y se lavó con HCl 2 N (800 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (800 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

El concentrado se disolvió en MTBE (600 ml). Se añadió ciclohexilamina (58,1 g, 586 μmol) seguida de hexanos (75 ml) y la mezcla se calentó suavemente durante 2-3 minutos. La mezcla resultante se envió a temperatura ambiente y se formó un precipitado blanco. Después de 0,5 h la mezcla se filtró. El sólido se volvió a suspender en MTBE (1 l) y se calentó suavemente. La suspensión se filtró para proporcionar el producto deseado en forma de la sal de ciclohexilamina. Todos los filtrados se combinaron y se concentraron para su uso posterior (ver a

continuación).

El sólido se suspendió en EtOAc (1,5 l) y se trataron con HCl ac. 2 N (1,0 l, con ciclohexilamina libre). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con HCl 2 N (750 ml) y salmuera (750 ml). Se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 54 g de ácido (*R*)-5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoico en forma de un aceite de color marrón claro (10 % en peso de EtOAc). Masa exacta calculada para C₂₉H₄₁NO₄Si: 495,3, encontrada: CLEM *m/z* = 496,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 4,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,34 (m, 5H), 8,36 (sa, 1H).

Los filtrados iniciales se trataron con ciclohexilamina adicional (10 ml) y se cargaron en una columna de gel de sílice. Se eluyeron con hexanos/EtOAc 50:50 que contenían trietilamina al 0,1 % por aproximadamente 3 volúmenes de columna. Los eluyentes se descartaron. La columna se lavó abundantemente con EtOAc al 25 % en hexanos (que no contenía trietilamina) por aproximadamente 2 volúmenes de columna y se descartó el eluyente. Se pasó un sistema de disolvente que contenía AcOH al 0,5 % en EtOAc a través de la columna para eluir el ácido deseado. Las fracciones se concentraron al vacío, se disolvieron en MTBE:EtOAc (1:1, 500 ml) y se lavaron secuencialmente con NaHCO₃ sat. (500 ml, 2 veces), HCl 1 N (250 ml, 2 veces) y salmuera (250 ml) para proporcionar 25 g de un aceite de color marrón que contenía ácido (*R*)-5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoico adicional.

Etapa B: Preparación de 5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo.

A una solución de ácido (*R*)-5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoico (54 g) en DMA (150 ml) se le añadió NaHCO₃ (28,8 g, 343 mmol) seguido de MeI (41,7 g, 294 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió una cantidad adicional de NaHCO₃ (15 g, 179 mmol) y de MeI (25,0 g, 176 mmol) y la mezcla se agitó 20 h adicionales. A esta mezcla se le añadieron más NaHCO₃ (25 g, 297 mmol) y MeI (35,0 g, 247 mmol) y se agitaron durante la noche. La mezcla se diluyó con MTBE (1 l) y se filtró. El filtrado se lavó secuencialmente con H₂O (500 ml, 2 veces), bisulfito de sodio acuoso sat. (500 ml) y salmuera (500 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 59,6 g de un aceite de color naranja que contenía el producto deseado.

El material aislado mediante cromatografía en columna anterior, Ejemplo 1.4, Etapa A, (mezcla de 25 g) se disolvió en DMA (60 ml) y NaHCO₃ (14,0 g, 167 mmol) seguido de MeI (54,7 g, 386 mmol) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió una cantidad adicional de NaHCO₃ (4,00 g, 47,6 mmol) y de MeI (7,00 g, 49,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla se diluyó con MTBE (500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (250 ml, 2 veces), salmuera (250 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Los extractos orgánicos se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (de EtOAc al 5 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar 4,43 g del éster deseado en forma de un aceite de color marrón (~ 75 % en peso), junto con impurezas de mayor peso molecular.

En resumen, se obtuvo 5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo (52,5 g, 103 mmol, rendimiento del 33,7 %) a partir 1-metil 2-(2-(benciloxi)etil)succinato de (*R*)-4-*terc*-butilo (98,5 g, 306 mmol). Masa exacta calculada para C₃₀H₄₃NO₄Si: 509,3, encontrada: CLEM *m/z* = 510,4, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,46 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 8,48 (sa, 1H).

Etapa C: Preparación de 5-hidroxi-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo.

A una solución de 5-(benciloxi)-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo (52,5 g, 103 mmol) en EtOAc (150 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (húmedo, 15 g) y se colocaron en un agitador Parr a 344,74 kPa de hidrógeno durante 2,5 h (bajo 68,95 kPa durante las 2,5 h). La mezcla se filtró a través de celita y se concentró para proporcionar 5-hidroxi-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo (47,6 g, 93 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color amarillo viscoso. Masa exacta calculada para C₂₃H₃₇NO₄Si: 419,2, encontrada: CLEM *m/z* = 420,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 18H), 1,27 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,69 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,58 (sa, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo.

A una solución de 5-hidroxi-3-(5-(triisopropilsililoxi)-1*H*-indol-2-il)pentanoato de (*R*)-metilo (39,0 g, 93 mmol) en DCM (250 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (8,33 ml, 107 mmol) seguido de DMAP (34,1 g, 279 mmol). La mezcla se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla resultante se concentró para retirar DCM y se repartió entre MTBE (350 ml) y HCl 1 N (250 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (250 ml, 2 veces), NaHCO₃ sat. (250 ml) y salmuera (250 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el mesilato intermedio. Masa exacta calculada para C₂₄H₃₉NO₆SSi: 497,2, encontrada: CLEM *m/z* = 498,3, [M+H⁺].

A una solución del mesilato resultante disuelto en DMF (150 ml) a 0 °C se le añadió NaI (2,79 g, 18,6 mmol) seguido de la adición de NaH (2,0 equiv., dispersión al 60 % en aceite mineral) durante 2 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se inactivó mediante la adición de agua con hielo. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con MTBE (500 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (500 ml, 2 veces) y salmuera (500 ml). Se separaron las fases y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

El concentrado se disolvió en THF (250 ml) y se trató con TBAF (1,0 M en THF, (139 ml, 139 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h la mezcla resultante se diluyó con MTBE (500 ml), se lavó con HCl 1 N (250 ml, 2 veces) y salmuera (250 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto obtenido contenía una cantidad significativa de ácido libre según se determinó mediante CL/EM. El material en bruto se disolvió posteriormente en PhMe:MeOH (2:1, 450 ml) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante se le añadió TMS-diazometano (2,0 M en Et₂O, 67,4 ml, 135 mmol) lentamente durante 10 min y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se inactivó con AcOH (10 ml), se agitó durante 10 min y la solución se concentró al vacío.

El concentrado resultante se trató con MTBE:hexanos. (3:1, 100 ml) y se calentaron suavemente. Tras el enfriamiento, la suspensión se filtró para proporcionar 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo en forma de un sólido de color rosa claro (lote 1: 12,2 g, pureza del 90 %, ee del 98 %). El filtrado se concentró y el proceso de precipitación anterior se repitió para proporcionar 1,00 g adicional de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo en forma de un sólido de color amarillo (pureza del 90 %, ee del 80 %).

Todos los filtrados restantes se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 85 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se precipitaron mediante tratamiento con MTBE/hexanos para proporcionar 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo en forma de un sólido de color blanco (1,99 g, ee del 45 %) después de la filtración.

En resumen, se obtuvo 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo (15,5 g, 56,9 mmol, rendimiento del 61,2 %). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₅NO₃: 245,1, encontrada: CLEM *m/z* = 246,1, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 2,20 (m, 1H), 2,66 (dd, *J*₁ = 16,1, *J*₂ = 7,8 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,54 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC quiral [columna de 250 mm × 4,6 mm chiralcel® OD-H, IPA al 20 % en hexanos que contenía TFA al 0,05 %, 1 ml/min. Primer pico enantiómero-(*S*), *t*_r = 15,2 min; Segundo pico enantiómero-(*R*), *t*_r = 16,8 min].

Ejemplo 1.5: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-metilo.

Etapas A: Preparación de 5-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo.

A una mezcla de ácido sulfúrico (80,0 ml, 1,50 mol) disuelto en etanol (450 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de (4-benciloxi)fenil)hidrazina (90,0 g, 359 mmol) para formar una suspensión. A la suspensión se le añadió 2-oxopropanoato de etilo (43,9 ml, 395 mmol) en EtOH (90 ml) y se agitó mecánicamente durante 2 h utilizando un agitador mecánico. La mezcla se calentó a 45 °C y se mantuvo durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOH frío (200 ml). La mezcla se filtró a través de una frita de recorrido. El sólido recogido se lavó secuencialmente con EtOH frío, hexanos y agua. El sólido se secó en una estufa de vacío (45 °C, 0,27 kPa) para proporcionar 5-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (73,1 g, 247 mmol, rendimiento del 69 %). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₇NO₃: 295,1, encontrada: CLEM *m/z* = 296,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,40 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,08 (dd, *J*₁ = 8,9, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 8,75 (sa, 1H).

Etapas B: Preparación de 7-(benciloxi)-2-(etoxicarbonil)-3*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-olato de potasio.

A un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 5,000 ml, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, una entrada de nitrógeno y una manta de calentamiento se le añadió de 5-(benciloxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (150 g, 508 mmol) seguido de THF anhidro (2,000 ml). A la mezcla resultante se le añadió *t*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 762 ml, 762 mmol) a través de un embudo de adición durante 15 min (la temperatura aumentó de 20 °C a 26 °C durante el tiempo de adición). La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió acrilato de etilo (166 ml, 1,52 mol) a través de un embudo de adición durante 15 min (la temp aumento a 34 °C). El embudo de adición se reemplazó por un condensador de reflujo y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h (el producto empezó a aparecer en forma de un precipitado de color blanco después de solo 0,5 h de calentamiento). El matraz se enfrió a temperatura ambiente.

El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 750 ml y

se diluyó con MTBE (aprox. 500 ml). Precipitó producto adicional y este material se filtró y se añadió a la torta del filtro original. Los sólidos combinados se lavaron con THF:MTBE frío (1:1) y se secó en el horno de vacío (45 °C, 0,27 kPa) para proporcionar 7-(benciloxi)-2-(etoxicarbonil)-3*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-olato de potasio en forma de un sólido de color blanquecino (120 g, rendimiento del 61 %) de color blanquecino. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₉NO₄ (forma protonada ceto-enólica): 349,1, encontrada: CLEM *m/z* = 350,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,99 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,80 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,46 (m, 2H):

Etapa C: Preparación de 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-ona; esta reacción se realizó en 4 lotes separados en paralelo, como se describe a continuación.

A un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 5,000 ml, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un condensador de reflujo se le añadió 7-(benciloxi)-2-(etoxicarbonil)-3*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-olato de potasio (206 g, 530 mmol) seguido de AcOH:H₂O (2:1, v/v, 2,65 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 40 h y se enfrió a temperatura ambiente. Al enfriarse se formó un precipitado de color marrón claro. Las mezclas de los cuatro lotes se combinaron y se filtraron. El sólido se lavó con H₂O y hexanos. Los filtrados se diluyeron adicionalmente con agua (1 l) y precipitó un sólido adicional. El segundo producto obtenido se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos. Ambos productos obtenidos se combinaron y se secaron en una estufa de vacío (50 °C, 0,27 kPa) para proporcionar 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-ona (493 g a partir de los 4 lotes, 1,72 mol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color marrón. Masa exacta calculada para C₁₈H₁₅NO₂: 277,1, encontrada: CLEM *m/z* = 278,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,40 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 (dd, *J*₁ = 9,0, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,47 (m, 2 H).

Etapa D: Preparación de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-iliden)acetato de (*E*)-etilo, esta reacción se realizó en 4 lotes separados en paralelo, como se describe a continuación.

A un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 5,000 ml a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y una sonda de temperatura que contenía una solución de acetato de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (114 ml, 577 mmol) en THF (2,0 l) se le añadió *t*-butóxido de potasio (1,0 M en THF, 554 ml, 554 mmol) a través de un embudo de adición durante 10 minutos (la temp aumentó de 22 °C a 29 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se añadió 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-ona (123 g, 444 mmol) en 4 porciones. Se añadió una cantidad adicional de THF (750 ml) para disolver más cetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de una alícuota de la mezcla de reacción utilizando CL/EM reveló aproximadamente el 75-85 % de conversión en el compuesto del título.

Una solución separada de iluro (0,4 equiv. en total, 710 mmol) se preparó como se describe a continuación.

A un matraz de 5000 ml con un agitador mecánico y entrada de nitrógeno a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ que contenía una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (167 g, 745,5 mmol) en THF (1,25 l) se le añadió *t*-butóxido de potasio (1 M en THF, 710 ml, 710 mmol) durante 10 min a través de un embudo de adición. Después de agitar durante 1,5 h, se añadieron 500 ml de esta solución a cada una de las cuatro mezclas de reacción a través de un embudo de adición y la mezcla se agitó 20 h adicionales a temperatura ambiente.

Las mezclas de reacción resultantes se filtraron por separado a través de un lecho de arena (aprox. 3°cm × 15°cm) encima de celita (aprox. 5°cm × 15°cm) en un embudo Buchner frito de 3000 ml de recorrido para eliminar las sales de fosfato insolubles. La torta del filtro se lavó con THF y los extractos orgánicos se concentraron para cada filtrado a aproximadamente la mitad del volumen. Todos los filtrados combinados se combinaron en un matraz de filtración SCHOTT/Duran de pared gruesa de 20 l (volumen total 9 l). La mezcla se colocó en un baño de hielo y se agitó con un agitador mecánico a medida que se añadía IPA (suficiente para doblar el volumen, 8 l) para precipitar el producto. A la mezcla se le añadió un pequeño lote de cristales de siembra y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se filtró para dejar un sólido de color beige que se secó en horno de vacío (45 °C, 0,27 kPa) para proporcionar 249 g de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-iliden)acetato de (*E*)-etilo.

Los filtrados se concentraron hasta la mitad del volumen (8 l) y se dejaron reposar toda la noche. La filtración proporcionó una segunda obtención de producto (190 g) de un sólido de color marrón oscuro que era puro al -75 % como se determinó por análisis CL/EM. El segundo producto obtenido se suspendió en IPA:ACN (2:1, v/v, 450 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 h. Se enfrió a 40 °C y se filtró a través de un filtro frito medio. La torta del filtro se lavó secuencialmente con IPA:ACN (2:1) caliente, IPA frío y hexanos para proporcionar 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-iliden)acetato de (*E*)-etilo adicional en forma de un sólido de color marrón claro (90,5 g).

En resumen, se obtuvo 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-iliden)acetato de (*E*)-etilo (339 g, 974 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁NO₃: 347,2, encontrada: CLEM *m/z* = 348,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,79 (td, *J*₁ = 6,6, *J*₂ = 2,4 Hz, 2H), 4,23 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,30 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,99 (dd, *J*₁ = 8,9, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

Etapa E: Preparación de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo.

En un matraz redondo de 500 ml en atmósfera de N₂ se añadió una mezcla de hidrato de acetato de cobre(II) (259 mg, 1,30 mmol) y (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina (710 mg, 1,30 mmol) en THF anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla resultante se le añadió poli(metilhidrosiloxano) (PMHS) (49,0 ml) y se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla se transfirió a través de una cánula a un matraz de 3000 ml que contenía una solución de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de (E)-etilo (90,0 g, 259 mmol) en THF anhidro (1500 ml), la mezcla se enfrió a 5 °C (baño de hielo-sal externo, temperatura interna). A la mezcla resultante se le añadió *t*-BuOH (74,3 ml, 777 mmol) y la mezcla se agitó mecánicamente en atmósfera de N₂ mientras se calentaba lentamente a 10 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con MTBE (1000 ml), se lavó con NH₄Cl sat. ac. (500 ml) y salmuera (500 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se recristalizó en metanol y el sólido (producto obtenido 1) resultante se lavó con hexanos. El filtrado se concentró y el proceso anterior se repitió para proporcionar dos obtenciones adicionales de producto.

En resumen, se obtuvo 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo (81,1 g, 232 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido cristalino de color canela. Masa exacta calculada para C₂₂H₂₃NO₃: 349,2, encontrada: CLEM *m/z* = 350,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,57 (dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 8,6 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 6,3 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,99 (dt, *J*₁ = 9,8, *J*₂ = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (ddd, *J*₁ = 9,8, *J*₂ = 8,7 Hz, *J*₃ = 4,3 Hz, 1H), 4,21 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,88 (dd, *J*₁ = 8,7, *J*₂ = 2,4 Hz 1H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).

Se emplearon varios otros ligandos de fosfina quirales utilizando las condiciones que como se muestran en la tabla siguiente para proporcionar el enantiómero *R* con un ee de al menos el 69 % o mayor.

Tabla de ligandos fosfina, Condiciones y % de ee

Ligando de fosfina quiral	Disolvente	Temperatura C	% de ee (Configuración)
(<i>R</i>)-BINAP	THF	5	76 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-BINAP	Tolueno	5	69 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-BINAP	THF	25	77 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-BINAP	Tolueno	25	89 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-xiiil-BINAP	THF	5	83 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-xiiil-BINAP	Tolueno	5	75 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-xiiil-BINAP	THF	25	79 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-xiiil-BINAP	Tolueno	25	76 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS	THF	5	97 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS	Tolueno	5	97 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS	THF	25	95 % (<i>R</i>)
(<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS	Tolueno	25	96 % (<i>R</i>)
(<i>R,S</i>)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	THF	5	96 % (<i>R</i>)
(<i>R,S</i>)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	Tolueno	5	99 % (<i>R</i>)
(<i>R,S</i>)-PPF-P(<i>t</i> -Bu) ₂	Tolueno	25	79 % (<i>R</i>)

(*R*)-BINAP es (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;
(*R*)-xiiil-BINAP es (*R*)-(+)-2,2'-bis[di(3,5-xiil)fosfino]-1,1'-binaftilo;
(*R*)-DTBM-SEGPHOS es (*R*)-(-)-5,5'-bis[di(3,5-di-*t*-butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol; y
(*R,S*)-PPF-P(*t*-Bu)₂ es (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilid-*terc*-butilfosfina.

Etapa F: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo.

Se disolvió 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo (81,1 g, 232 mmol) en EtOAc (1,0 l) y se lavó con HCl ac. 0,5 N (350 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a un volumen total de aproximadamente 600 ml. La solución se transfirió a una botella Parr y se añadió Pd al 10 %/C (22 g). La mezcla se colocó en un agitador Parr a 344,74 kPa de hidrógeno durante 3,5 h. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró al vacío. El material en bruto se trató con hexanos:MTBE (1:1, v/v, 500 ml) y se concentró para proporcionar una pasta blanca. La pasta resultante se suspendió en una mezcla de hexanos:MTBE (2:1, v/v, 350 ml) y se filtró. La torta del filtro se lavó con hexanos (dos veces) para proporcionar una primera obtención de producto de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo en forma de un sólido de color blanco (~ 70 g, húmedo). Tras el reposo los filtrados combinados contenían producto adicional precipitado que se filtró y se lavó con hexanos (dos veces) para proporcionar una segunda obtención de producto (~ 7 g, húmedo) de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-etilo. Todos los filtrados restantes se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (de EtOAc al 45 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 85 % en hexanos). La concentración de las fracciones que contenían el producto proporcionó un sólido de color blanco que se filtró y se lavó con hexanos para proporcionar 6,73 g adicionales del producto

deseado.

Todos los sólidos se combinaron y secaron en un horno de vacío (45 °C, 0,27 kPa) para proporcionar 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (53,86 g, 204 μmol, rendimiento del 88 %, ee de > 98 %) en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₇NO₃: 259,1, encontrada: CLEM *m/z* = 260,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,63 (dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 7,7 Hz, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,92 (dt, *J*₁ = 9,9, *J*₂ = 7,4 Hz, 1H), 4,05 (ddd, *J*₁ = 9,9, *J*₂ = 8,5 Hz, *J*₃ = 4,4 Hz, 1H), 4,13 (cd, *J*₁ = 7,1, *J*₂ = 1,3 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,54 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC quiral [columna de 250 mm × 4,6 mm chiralcel® OD-H, IPA al 7 % en hexanos, 1 ml/min. Primer pico - enantiómero menor (*S*) *t*_r = 45,3 min, segundo pico - enantiómero principal (*R*) *t*_r = 50,2 min].

Ejemplo 1.6: Preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

Etapas A: Preparación de 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo.

A una solución de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (35,0 g, 135 μmol) en DMF (250 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (66,0 g, 202 μmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (34,1 g, 135 μmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 65 °C (temperatura del baño de aceite) en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío a través de un evaporador rotatorio (0,67 kPa, temperatura del baño de agua de 45 °C) hasta casi sequedad. El concentrado se repartió entre EtOAc:MTBE (3:1, v/v, se necesitaron 1,5 l para ver la separación de fases) y H₂O (1 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 l). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El concentrado se trató con MTBE:hexanos (1:1, v/v, 300 ml) para precipitar el producto. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con hexanos (dos veces) para proporcionar una primera obtención (40 g) de producto. Los filtrados combinados contenían producto precipitado adicional que se filtró y se lavó con hexanos (dos veces) para proporcionar una segunda obtención de producto (1,5 g).

Todos los filtrados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (de EtOAc al 10 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 45 % en hexanos). Los productos que contenían fracciones se concentraron hasta casi sequedad para proporcionar un sólido de color blanco que se filtró y se lavó con hexanos.

Todos los sólidos se combinaron y se secaron en una estufa de vacío (45 °C, 0,27 kPa, 1 h) para proporcionar 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (52,81 g, 111 μmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₂₆H₂₈F₃NO₄: 475,2, encontrada: CLEM *m/z* = 476,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,58 (dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 8,5 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J*₁ = 16,0, *J*₂ = 6,3 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,00 (dt, *J*₁ = 9,9, *J*₂ = 7,5 Hz, 1H), 4,11 (ddd, *J*₁ = 9,9, *J*₂ = 8,5 Hz, *J*₃ = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (cd, *J*₁ = 7,1, *J*₂ = 0,8 Hz, 2H), 4,64 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,85 (dd, *J*₁ = 8,7, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*₁ = 8,5, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapas B: Preparación de 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo.

A una solución de 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (52,8 g, 111 μmol) en DCM (350 ml) a -5 °C (baño de hielo y sal) se le añadió una solución de NCS (14,8 g, 111 μmol) en DCM (350 ml) lentamente durante 20 min a través de un embudo de adición. Después de agitar durante 0,5 h la mezcla se lavó con tiosulfato de sodio sat. ac. (300 ml). Los extractos orgánicos se concentraron hasta aproximadamente 300 ml y se filtraron utilizando una columna (60 cm × 80 cm) que contiene sulfato de sodio (capa superior), arena (capa media) y gel de sílice (parte inferior) utilizando DCM como eluyente. El filtrado se concentró para proporcionar 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (54,6 g, 107 μmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco/ligeramente amarillo. Masa exacta calculada para C₂₆H₂₇ClF₃NO₄: 509,2, encontrada: CLEM *m/z* = 510,3, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (dd, *J*₁ = 16,3, *J*₂ = 10,2 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (dd, *J*₁ = 16,3, *J*₂ = 4,0 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,20 (cd, *J*₁ = 7,1, *J*₂ = 1,7 Hz, 2H), 4,65 (sep, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,89 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*₁ = 8,5, *J*₂ = 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

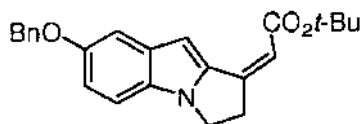
Etapas C: Preparación del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

A una solución de 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (*R*)-etilo (54,6 g, 107 μ mmol) en dioxano (750 ml) y MeOH (75 ml) se le añadió NaOH (ac. 3 N, 89,0 ml, 268 μ mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se concentró al vacío hasta aprox. 150 ml y se acidificó con HCl 3 N acuoso (300 ml). La suspensión resultante se agitó y el sólido se filtró, se lavó con H₂O (dos veces), con hexanos y se secó en un horno de vacío (50 °C, 0,27 kPa, 15 h) para proporcionar ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (51,3 g, 101 μ mmol, rendimiento del 94 %, ee de >98 %) en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₂₄H₂₃ClF₃NO₄: 481,1, encontrada: CLEM *m/z* = 482,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 2,34 (m, 1H), 2,58 (dd, *J*₁ = 16,5, *J*₂ = 9,7 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,06 (dd, *J*₁ = 16,5, *J*₂ = 4,2 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,14 (ddd, *J*₁ = 9,9, *J*₂ = 8,5 Hz, *J*₃ = 4,9 Hz, 1H), 4,75 (sep, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,87 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,10 (sa, 1H).

El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC quiral [columna de 250 μ mm \times 10 μ mm Chiralpak® IA, MTBE al 35 % en hexanos que contenía TFA al 0,1 %, 8 ml/min]. Primero pico - enantiómero menor (*S*) *t*_r = 27,9 min, segundo pico - enantiómero principal (*R*) *t*_r = 29,0 min].

Ejemplo 1.7: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (*R*)-*tert*-butilo.

Etapa A: Preparación de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*Z*)-*tert*-butilo.



Una mezcla de 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona (20,0 g, 72,1 μ mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de *tert*-butilo (136 g, 361 μ mmol) en THF (700 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. Se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de *tert*-butilo adicional (27,1 g, 72,1 μ mmol) y la agitación a reflujo continuó durante 24 h adicionales. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. La recristalización en IPA caliente proporcionó 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*E*)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₂₄H₂₅NO₃: 375,2, encontrada: CLEM *m/z* = 376,2, (M+H⁺); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,53 (s, 9H), 3,75 (td, *J*₁ = 6,4, *J*₂ = 2,4 Hz, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,23 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*₁ = 8,9, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,48 (m, 2H).

El aislamiento del 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*Z*)-*tert*-butilo puro se consiguió de la siguiente manera. Los filtrados de la recristalización anterior se concentraron a presión reducida y se suspendieron en éter que precipitó (trifenilfosforaniliden)acetato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco que se eliminó mediante filtración al vacío. El sólido se descartó y los filtrados se trataron con hexanos para precipitar óxido de trifenilfosfina que se retiró por filtración. El disolvente restante se eliminó a presión reducida y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (de EtOAc al 0 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 40 %/hexanos, sílice) para proporcionar el 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*Z*)-*tert*-butilo puro. Masa exacta calculada para C₂₄H₂₅NO₃: 375,2, encontrada: CLEM *m/z* = 376,2, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,56 (s, 9H), 3,40 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*₁ = 9,0, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (*R*)-*tert*-butilo a partir de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*Z*)-*tert*-butilo y (*S*)-BINAP.

Una mezcla de hidrato de acetato cobre(II) (13,0 mg, 0,067 μ mmol) y (*S*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (41,0 mg, 0,067 μ mmol) se agitó durante 30 min en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le añadió hidrosiloxano de polimetilo (0,330 ml) y la mezcla se dejó en agitación 30 min adicionales. Una solución de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-iliden)acetato de (*Z*)-*tert*-butilo (0,332 g, 0,880 μ mmol) en tolueno (2 ml) se añadió seguida de *t*-BuOH (0,509 ml, 5,33 μ mmol). La mezcla se selló en un vial en atmósfera de nitrógeno y se dejó agitar durante la noche. Se añadió NH₄Cl sat. (20 ml) y la mezcla se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (de EtOAc al 0 % en gradiente de hexanos a EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de (*R*)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para C₂₄H₂₇NO₃: 377,2, encontrada: CLEM *m/z* = 378,4, [M+H⁺]; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (s, 9H), 2,27 (m, 1H), 2,49 (dd, *J*₁ = 15,8, *J*₂ = 8,5 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J*₁ = 15,8, *J*₂ = 6,4 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,10 (ddd, *J*₁ = 9,8, *J*₂ = 8,6 Hz, *J*₃ = 4,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,87 (dd, *J*₁ = 8,7, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).

Etapas C: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-terc-butilo.

Una mezcla de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-terc-butilo (0,320 g, 0,848 mmol), Pd(OAc)₂ (0,019 g, 0,085 mmol) y formiato de amonio (0,214 g, 3,39 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de celita y después el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml) y las 2 capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM y después los extractos orgánicos combinados se secaron pasando a través de un cartucho separador de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-terc-butilo (0,240 g, 0,835 mmol, rendimiento del 99 %, ee de >70 %) en forma de un aceite incoloro. Masa exacta calculada para C₁₇H₂₁NO₃: 287,2, encontrada: CLEM m/z = 288,2, [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,56 (s, 9H), 3,40 (m, 2H), 4,13 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,00 (dd, J₁ = 9,0, J₂ = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 1H) RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 1,44 (s, 9H), 2,18 (m, 1H), 2,52 (dd, J₁ = 15,9, J₂ = 7,7 Hz, 1H), 2,62 (dd, J₁ = 15,9, J₂ = 7,1 Hz, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,05 (ddd, J₁ = 9,8, J₂ = 8,5 Hz, J₃ = 4,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

El exceso enantiomérico puede determinarse mediante análisis por HPLC quiral [columna de 250 mm × 4,6 mm chiralcel® AD-H, IPA al 15 % en hexanos, 1 ml/min. Primer pico - 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de (S)-terc-butilo, t_r = 13,8 min, segundo pico - 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de (R)-terc-butilo, t_r = 15,0 min].

Ejemplo 1.8: Difracción de rayos X de polvo.

Los datos de la difracción de rayos X de polvo (PXRD) se recogieron en un difractor de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu fijada en 45 kV y 40 mA, radiación Cu(Kα) y un detector X'Celerator. Las muestras se añadieron al portamuestras y se alisaron con una espátula y papel ponderado. Con la rotación de las muestras, se obtuvieron los difractogramas de rayos X mediante un análisis de 12 minutos sobre el intervalo de 2-teta 5-40° 2θ. Los datos de la difracción se observaron y se analizaron con el X'Pert Data Viewer Software, versión 1.0a y el X'Pert HighScore Software, versión 1.0b.

Ejemplo 1.9: Calorimetría diferencial de barrido.

Los estudios calorimetría diferencial de barrido (CAD) se realizaron utilizando un TA Instruments, Q2000 a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Los instrumentos se calibraron para la temperatura y la energía utilizando el punto de fusión y la entalpía de fusión de un patrón de indio. Los eventos térmicos (desolvatación, fusión, etc.) se evaluaron utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1d, Build 4.1.0.16.

Ejemplo 1.10: Análisis gravimétrico térmico.

Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron utilizando un TA Instruments TGA Q500 o Q5000 a una velocidad de calentamiento 10 °C/min. Los instrumentos se calibraron utilizando un peso convencional para el equilibrio y patrones de Alumel y Níquel para el horno (mediciones puntuales Curie). Los eventos térmicos tales como la pérdida de peso se calculan utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1d, Build 4.1.0.16.

Ejemplo 1.11: Sorción de humedad dinámica (DMS)

Las muestras se preparan para el análisis de sorción de humedad dinámica colocando de ~5 mg a ~20 mg del compuesto en un portamuestras tarado sobre la balanza VTI. El instrumento es un analizador de sorción de humedad dinámica, VTI Corporation, SGA-100. Una etapa de secado se realiza a 40 °C y una HR de ~1 % durante 1 h. La temperatura de la isoterma de 25 °C. Se requiere un % de cambio peso durante 10 min (5 lecturas de peso) de dm/dt = 0,010, o 2 horas, lo que ocurra primero, antes de continuar con la siguiente etapa. El contenido de agua de la muestra equilibrada como se ha descrito anteriormente se determinó de una HR del 30 % a una HR del 90 % y después de vuelta a una HR del 10 %.

Ejemplo 1.12: Preparación de la forma cristalina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético de Fórmula (Ia).

Se suspendió el ácido (R)-2-(9-Cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (102 mg) en IPA (0,5 ml) durante 16 h y se recogió por filtración al vacío para proporcionar 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido. El patrón de PXRD del compuesto del título se muestra en la Figura 1; la DSC y la TGA se muestran en la Figura 2 y la DMS se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 1.13: Preparación de la sal de L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

La sal de L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-

1-il)acético se preparó satisfactoriamente utilizando una diversidad de diferentes disolventes, tales como, IPA, MeCN, THF, acetona, EtOAc y EtOH. Cada preparación utilizando estos diferentes disolventes proporcionó la misma forma cristalina según se determinó por PXRD. A continuación se describen dos métodos representativos.

5 **Método 1:**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-Cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (2,7265 g, 5,6579 mmol) en acetona (90 ml) y se calentaron a 45 °C utilizando un baño de aceite externo. Se añadió L-lisina acuosa (2,829 ml, 2,0 M) provocando la formación de un precipitado de color blanco. El baño de aceite se desconectó y la solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Después de enfriarse, continuó la agitación durante un total de 18 h. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 2,58 g de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético. El patrón de PXRD del compuesto del título se muestra en la Figura 4; y la DSC y el TGA se muestran en la Figura 5

15 **Método 2:**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-Cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (2,0 g, 4,15 mmol) en acetonitrilo (66 ml) con calentamiento (70 °C, baño de aceite) y se añadió una solución acuosa de L-lisina 2,0 M (2,075 ml, 4,15 mmol). Después de la adición, el baño de aceite se apagó y la reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío para producir 2,365 gramos de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético deseada (rendimiento del 91 %).

25 **Ejemplo 1.14: Preparación del hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-Cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (20 mg) en IPA (0,5 ml) con calentamiento y se añadió NaOH 2,0 M (21 ul). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Los sólidos resultantes que se habían formado se recogieron después de la separación por decantación del IPA.

El patrón de PXRD del compuesto del título se muestra en la Figura 7 y la DSC y el TGA se muestran en la Figura 8. El termograma del TGA muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 6,6 %, lo que indica que la sal es un di-hidrato.

35 **Ejemplo 1.15: Preparación del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-Cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (15 mg) en THF (0,5 ml) y se añadió etilendiamina acuosa (16 ul, 2,27 M). La solución homogénea se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 d. A continuación se añadió ACN (300 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día adicional. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadieron 0,5 ml de EtOAc. Después de agitar durante 24 h a temperatura ambiente, un sólido que se había formado se recogió por filtración. El patrón de PXRD del compuesto del título se muestra en la Figura 10; y la DSC y el TGA se muestran en la Figura 11.

50 **Ejemplo 1.16: Preparación de la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (TRIS) del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (15 mg, 0,0311 mmol) en EtOAc (0,5 ml) y se calentaron a 60 °C. Se añadió 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol acuoso (TRIS, 8,0 ul, 4,0 M). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 24 h y los sólidos se recogieron por filtración. El patrón de PXRD del compuesto del título se muestra en la Figura 13; y la DSC y el TGA se muestran en la Figura 14.

55 **Ejemplo 1.17: Preparación de la sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.**

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (15 mg) en acetona (0,5 ml) y se calentaron a 60 °C. Se añadió L-arginina acuosa (14 ul, 2,22 M) y la mezcla de reacción se enfrió a 35 °C. Después se añadió agua (14 ul) y la mezcla se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió EtOAc para proporcionar un sólido de color blanco que se recogió por filtración.

65 **Ejemplo 1.18: Preparación de la sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-**

(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético [15 mg] en THF [0,5 ml] y se calentaron a 60 °C. Se añadió Zn(OAc)₂ acuoso [8,0 ul, 1,95 M] y la mezcla de reacción se enfrió a 35 °C durante 24 h. Se añadió agua [8 ul] y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió EtOAc para proporcionar un sólido de color blanco que se recogió por filtración.

Ejemplo 1.19: Preparación de la sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (15 mg) en acetona y se calentaron a 60 °C durante 10 minutos. Se añadió Ca(OAc)₂ acuoso (15 ul, 1,04 M). La mezcla de reacción se dejó enfriar a 35 °C durante 24 h y los sólidos se recogieron por filtración.

Ejemplo 1.20: Preparación de la sal de N-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (15 mg, 0,0311 mmol) en acetona (0,5 ml) y se calentaron a 50 °C. Se añadió *N*-metilglucamina acuosa (14 ul, 2,27 M) y la mezcla se dejó enfriar lentamente a 30 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se añadió EtOAc (0,5 ml) para proporcionar un sólido que se recogió por filtración.

Ejemplo 1.21: Preparación de la sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (15 mg, 0,031 mmol) en un disolvente adecuado (THF o acetona, 0,5 ml) y se calentaron a 60 °C. Se añadió KOH acuoso 2,08 M (15 ml, 0,031 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 35 °C y se agitó durante 24 h. No se obtuvo ningún producto sólido.

Ejemplo 1.22: Preparación de la sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (15 mg, 0,031 mmol) en un disolvente adecuado (THF o acetona, 0,5 ml) y se calentaron a 60 °C. Se añadió Mg(OAc)₂ acuoso 1,04 M (15 ml, 0,0156 mmol) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a 35 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se dejó evaporar a sequedad. No se obtuvo ningún producto sólido.

Ejemplo 2: Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF®) para la medición del AMPc directo.

Los compuestos se exploraron para identificar agonistas del receptor S1P1 (por ejemplo, el receptor S1P1 humano) utilizando el ensayo HTRF® para la medición del AMPc directo (Gabriel *et al.*, *Assay and Drug Development Technologies*, 1: 291-303, 2003) y de las células CHO-K1 recombinantes transfectadas establemente con S1P1. Las células CHO-K1 se obtuvieron de ATCC® (Manassas, VA; N° del catálogo CCL-61). Se detectó un agonista del receptor S1P1 en el ensayo HTRF® para la medición del AMPc directo como un compuesto que disminuye la concentración de AMPc. El ensayo HTRF® también se utilizó para determinar los valores de CE₅₀ para los agonistas del receptor S1P1.

Principio del ensayo: El kit de ensayo HTRF® se adquirió de Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; N° del catálogo 62AM4PEC). El ensayo HTRF® soportado por el kit es un inmunoensayo competitivo entre el AMPc endógeno producido por las células CHO-K1 y el AMPc indicador marcado con el colorante d2. La unión del indicador se visualiza mediante un anticuerpo monoclonal anti AMPc marcado con criptato. La señal específica (es decir, la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, FRET) es inversamente proporcional a la concentración de AMPc no marcado en el patrón o la muestra.

Curva patrón: La proporción de fluorescencia (665 nm/620 nm) de los patrones (AMPc de 0,17 a 712 nM) incluidos en el ensayo se calculó y se usó para generar una curva patrón de AMPc de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit de ensayo. La relación de fluorescencia de las muestras (compuesto de ensayo o compuesto tampón) se midió y se usó para deducir las concentraciones de AMPc respectivas por referencia a la curva patrón de AMPc.

Configuración del ensayo: El ensayo HTRF® se realizó utilizando un protocolo de dos etapas esencialmente de acuerdo a las instrucciones del fabricante del kit, en 20 µl de volumen total por pocillo en un formato de placa de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; N° del catálogo 6008280). A cada uno de los pocillos

experimentales se les transfirieron 1.500 células CHO-K1 recombinantes en 5 µl de solución salina tamponada con fosfato que contenía cloruro de calcio y cloruro de magnesio (PBS+; Invitrogen, Carlsbad, CA; N° del catálogo 14040) suplementada con IBMX (250 µM) y rolipram (20 µM) (inhibidores de la fosfodiesterasa, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; N° del catálogo 15879 y N° del catálogo R6520, respectivamente), seguidos del compuesto de ensayo en 5 µl del compuesto tampón (PBS+ suplementado con 10 µ de NKH477 (derivado de forskolin hidrosoluble; SignaGen Laboratories, Gaithersburg, MD; N° del catálogo PKI-NKH477-010)) o 5 µl del compuesto tampón. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A cada pocillo se le añadieron después 5 µl del conjugado cAMP-d2 en tampón de lisis y 5 µl del conjugado Criptato en tampón de lisis de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. A continuación, la placa se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se leyó la placa de ensayo.

Lectura del ensayo: La lectura del HTRF® se realizó utilizando un lector de microplacas PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

La actividad correspondiente para el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético (Compuesto (**la**)) en el ensayo HTRF se muestra en la **Tabla 11**.

Tabla 11

Compuesto	CE ₅₀ para S1P1
Ácido (<i>R</i>)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-il)acético	28 pM

Ejemplo 3: Ensayo de Ca²⁺ celular/funcional para determinar la actividad agonista sobre el receptor S1P3.

Puede demostrarse que un compuesto de la invención no tiene ninguna o sustancialmente ninguna actividad agonista sobre el receptor S1P3 mediante el uso en el ensayo una línea celular de neuroblastoma humano que expresa endógenamente los receptores S1P3 (predominantemente), S1P2 y S1P5, pero no los receptores S1P1 o S1P4, basándose en el análisis del ARNm (Villullas *et al.*, *J. Neurosci Res*, 73: 215-226, 2003). De éstos, los receptores S1P3 y S1P2 responden a los agonistas, tales como la S1P, con un aumento del calcio intracelular. Ningún o sustancialmente ningún aumento del calcio intracelular en respuesta a un compuesto de ensayo es indicativo de que el compuesto de ensayo no presenta ninguna o sustancialmente ninguna actividad agonista sobre el receptor S1P3. Un ensayo de este tipo puede realizarse comercialmente, por ejemplo, por Caliper LifeSciences (Hopkinton, MA).

Ensayo: Las células de neuroblastoma humano se lavaron y se resuspendieron en tampón fisiológico. Las células después se cargaron con el tinte que mide el calcio intracelular. La S1P se utiliza como un agonista de referencia. Después de la adición de la S1P o un compuesto de ensayo, la fluorescencia se mide a 485 nm de excitación/525 nm de emisión cada 2 s durante al menos 60 s. Después se añade el ionóforo de calcio A23187 como un control positivo interno.

Ejemplo 4: Efecto de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético en el Ensayo de Disminución de Linfocitos Periféricos (PLL) en ratones Balb/c machos.

Ensayo de PLL en ratones.

Animales: Los ratones BALB/c machos (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojaron de a cuatro por jaula y se mantuvieron en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les dio a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Ensayo de PLL: Los ratones recibieron una dosis oral de 0,300 mg/kg de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético o del vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5 % en agua) en una volumen total de 10 ml/kg. Las muestras de sangre periférica se recogieron 5 horas después de la dosis. Los ratones fueron anestesiados con isoflurano y la sangre se recogió a través de punción cardíaca. Se obtuvo un recuento completo de células (CBC), incluyendo un recuento de linfocitos, utilizando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la Figura 15, en la que se muestra el recuento de linfocitos de sangre periférica (PBL) para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de PBL por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta actividad o induce la disminución de los linfocitos periféricos. Es evidente a partir de la inspección de la Figura 15 que la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético mostró actividad para inducir la disminución del PBL (linfopenia) en el ratón.

Ejemplo 5: Efecto del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético en el Ensayo de Disminución de Linfocitos Periféricos (PLL) en ratas Sprague-Dawley machos.

5 **Ensayo de PLL en ratas.**

Animales: Las ratas Sprague-Dawley machos (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojaron de a cuatro por jaula y se mantuvieron en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les dio a las ratas una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Ensayo de PLL: Las ratas recibieron una dosis oral de 1,0 mg/kg del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético o del vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5 % en agua) en un volumen total de 1 ml/kg. Las muestras de sangre periférica se recogieron 5 horas después de la dosis. La sangre se recogió a través de un catéter permanente. Se obtuvo un recuento completo de células (CBC), incluyendo un recuento de linfocitos, utilizando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la Figura 16, en la que se muestra el recuento de linfocitos de sangre periférica (PBL) para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de PBL por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta actividad o induce la disminución de los linfocitos periféricos. Es evidente a partir de la inspección de la Figura 16 que el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético mostró actividad para inducir la disminución del PBL (linfopenia) en la rata.

25 **Ejemplo 6: Efecto de la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).**

Puede demostrarse que un compuesto de la invención presenta eficacia terapéutica en la esclerosis múltiple demostrando que tiene eficacia terapéutica en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal para la esclerosis múltiple. En ciertos modelos ejemplares bien establecidos, la EAE se induce en roedores mediante la inyección del péptido glicoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG), mediante la inyección de la proteína básica mielínica (MBP) o mediante la inyección del péptido proteína proteolípida (PLP).

35 **A. EAE inducida por MOG en ratones.**

Animales: Los ratones C57BL/6 hembras (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojaron de a cuatro por jaula y se mantuvieron en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les dio a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Inducción de la EAE: Los ratones se inmunizaron por vía subcutánea, 50 µl por flanco trasero, con un total de 100 µg del péptido MOG₃₅₋₅₅ emulsionado 1:1 con adyuvante de Freund completo que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* muertas por calor. Los ratones también recibieron 200 ng de toxina pertúsica por vía intraperitoneal el día de la inmunización y 48 horas más tarde.

Puntuación clínica: La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntuó de la siguiente manera (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = cola flácida O debilidad de las extremidades posteriores; 2 = cola flácida Y debilidad de las extremidades/debilidad de 2 o más extremidades; 3 = debilidad de las extremidades grave o parálisis de una única extremidad; 4 = parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

Tratamiento farmacológico: Los ratones se trataron por vía oral, con el vehículo o con la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético, una vez al día desde el día 3 hasta el día 21. El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg. El compuesto (**Ia**) se dosificó en, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg y 1,0 mg/kg. Los ratones se pesaron diariamente. Los ratones se controlaron diariamente desde el día 7 en adelante para determinar los síntomas de la enfermedad. Después de la última dosis el día 21, la progresión de la enfermedad se controló diariamente durante 2 semanas más. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético en comparación con el vehículo se muestra en la Figura 17 y muestra claramente que la sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético muestra eficacia terapéutica en la EAE.

65 **B. EAE inducida por PLP en ratones.**

Animales: Los ratones SJL/J hembras (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory,

Bar Harbor, ME) se alojan de a cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Inducción de la EAE: Los ratones se inmunizan por vía subcutánea con 100 µg del péptido PLP₁₃₉₋₁₅₁ emulsionado 1:1 con adyuvante de Freund completo que contiene 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* muertas por calor. Los ratones también reciben 200 ng de toxina pertúsica por vía intraperitoneal el día de la inmunización y 48 horas más tarde.

Puntuación clínica: La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa de la siguiente manera (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = cola flácida O debilidad de las extremidades posteriores; 2 = cola flácida Y debilidad de las extremidades/debilidad de 2 o más extremidades; 3 = debilidad de las extremidades grave o parálisis de una única extremidad; 4 = parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

Tratamiento farmacológico: Los ratones se tratan por vía oral, con el vehículo o con un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 3 hasta el día 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica por ejemplo, en 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. Los ratones se pesan diariamente. Los ratones controlan diariamente desde el día 7 en adelante para determinar los síntomas de la enfermedad. Después de la última dosis el día 21, la progresión de la enfermedad se controla diariamente durante dos semanas más.

C. EAE inducida por MBP en ratas.

Animales: Las ratas Lewis macho (325-375 g al comienzo del estudio) (Harlan, San Diego, CA) se alojan de a dos por jaula y se mantienen en una instalación con humedad controlada (30-70 %) y temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan-Teklad Western Res., Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a las ratas una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo. Durante el estudio, las ratas se pesan diariamente antes de la puntuación clínica a las 11 horas.

Inducción de EAE: Se disuelve proteína básica mielínica (MBP; conejillo de indias) en solución salina estéril a una concentración de 1 mg/ml y después se emulsiona 1:1 con adyuvante de Freund completo (1 mg/ml). Se administran 50 µl de esta emulsión por inyección intraplantar (IPL) en ambas patas traseras de cada rata, para un volumen inyectado total de 100 µl por rata y una dosis total de 50 µg de MBP por rata.

Puntuación clínica: La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa diariamente después del pesaje del cuerpo y antes de la dosificación de los fármacos. La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa de la siguiente manera (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = debilidad de la cola O de las extremidades; 2 = debilidad de la cola Y de las extremidades; 3 = debilidad grave de las extremidades posteriores o parálisis de una única extremidad; 4 = pérdida del tono de la cola y parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

Tratamiento farmacológico: Las ratas se tratan por vía oral, con el vehículo o un compuesto de ensayo, 1 hora antes de la inyección de MBP el día 0 y después diariamente, después de la puntuación clínica, durante la duración del estudio. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica, por ejemplo, en 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en la EAE.

50 Ejemplo 7: Efecto de un compuesto sobre la diabetes de tipo I.

Puede demostrarse que un compuesto de la invención presenta eficacia terapéutica en la diabetes de tipo I utilizando un modelo animal para la diabetes de tipo I, como la diabetes de tipo I inducida por ciclofosfamida en ratones.

Animales: Las mediciones basales de glucosa en sangre se toman de ratones NOD/Ltj hembras de 9-10 semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) para asegurarse de que están normoglucémicos (la glucosa en sangre es de 80 a 120 mg/dl) antes del comienzo del experimento. La glucosa en sangre se mide a partir de los sangrados de la cola utilizando un medidor OneTouch® Ultra® y las tiras de ensayo (LifeScan, Milpitas, CA).

Inducción de la diabetes de tipo I por ciclofosfamida: El día 0 y el día 14, a los ratones NOD normoglucémicos se le inyectan por vía intraperitoneal 4 mg de monohidrato de ciclofosfamida (200 mg/kg) disueltos en solución salina al 0,9 %. Si los ratones son diabéticos (la glucemia es >250 mg/dl), no se les da una dosis de refuerzo de ciclofosfamida el día 14.

Tratamiento farmacológico: Los ratones se tratan por vía oral, con el vehículo o el compuesto de ensayo, una vez

al día desde el día 0 hasta el día 25. Los compuestos se suspenden en vehículo metilcelulosa al 0,5 % utilizando un aparato de ultrasonidos para asegurar la suspensión uniforme. Los ratones se pesan dos veces por semana y se tratan según el peso. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica, por ejemplo, en 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. La glucosa en sangre se mide dos veces por semana. Después de que la dosificación se completa el día 25, los ratones se siguen controlando y las mediciones de glucosa en sangre se toman una vez por semana durante 3 semanas. La promoción de la normoglucemia por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en la diabetes de tipo I.

10 **Ejemplo 8: Supervivencia de aloinjertos.**

Puede demostrarse que un compuesto de la invención presenta eficacia terapéutica en la prolongación de la supervivencia del aloinjerto demostrando que presenta eficacia terapéutica en la prolongación, por ejemplo, de la supervivencia de un injerto de piel en un modelo animal.

15 **Animales:** Los ratones Balb/c hembras (de 6 a 7 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan de a cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo. Los ratones C57BL/6 hembras (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan y se mantienen de manera similar. Se les da a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

25 **Aloinjerto de piel:** Los ratones Balb/c y C57BL/6 se utilizan como donantes y receptores, respectivamente, en un modelo de trasplante de aloinjerto de piel. Los ratones Balb/c donantes se anestesian y se les extirpan quirúrgicamente zonas de piel abdominal de espesor completo de 0,5 cm de diámetro. Los injertos de piel recolectados de los ratones Balb/c se suturan en el dorso de los ratones C57BL/6 receptores anestesiados. Los aloinjertos suturados se cubren con gasa de vaselina y vendaje de refuerzo durante 7 días. Los ratones aloinjertados se dividen en 8 grupos de 8 ratones cada uno.

30 **Puntuación clínica:** Se inspeccionan los aloinjertos de piel y se registran las imágenes digitales diariamente hasta el rechazo, que se define como el primer día en el que más del 80 % del injerto es necrótico. El análisis histológico del injerto rechazado se realiza en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). En un estudio relacionado opcional, el día 5 después del trasplante se cuentan los linfocitos aislados de los ganglios linfáticos periféricos y del bazo y se caracterizan por los marcadores de activación (por ejemplo, los marcadores de activación de células T) por citometría de flujo. También el día 5, los injertos se retiran de los receptores trasplantados, cortados en pequeños fragmentos, se digieren con colagenasa y se sedimentan sobre Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) para aislar los linfocitos infiltradores del injerto, que se cuentan y se caracterizan por los marcadores de activación (por ejemplo, los marcadores de activación de células T) por citometría de flujo. El análisis histológico del injerto el día 5 puede realizarse en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

45 **Tratamiento farmacológico:** Los ratones se tratan por vía oral, con el vehículo o el compuesto de ensayo, una vez al día desde el día del trasplante hasta el final del estudio, por ejemplo, hasta el día 14, 21 o 28. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica por ejemplo, en 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. El retraso en el tiempo de rechazo del aloinjerto de piel por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en la prolongación de la supervivencia del aloinjerto de piel.

50 **Ejemplo 9: Efecto de un compuesto sobre la colitis.**

Puede demostrarse que un compuesto de la invención presenta eficacia terapéutica en la colitis utilizando un modelo animal para la colitis. Los modelos animales adecuados son conocidos en la técnica (Boismenu *et al.*, *J. Leukoc Biol.*, 67: 267-278, 2000). Un primer modelo animal ejemplar para la colitis es la colitis inducida por el ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se asemejan a los de la enfermedad de Crohn (Neurath *et al.*, *J. Exp Med.*, 182: 1281-1290, 1995; Boismenu *et al.*, *J. Leukoc Biol.*, 67: 267-278, 2000). Un segundo modelo animal ejemplar para la colitis es la colitis inducida por dextranosulfato de sodio (DSS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se asemejan a los de colitis ulcerosa (Okayasu *et al.*, *Gastroenterology*, 98: 694-702, 1990; Boismenu *et al.*, *J. Leukoc Biol.*, 67: 267-278, 2000). Los compuestos pueden probarse comercialmente para determinar su eficacia en al menos la colitis inducida por DSS y la colitis inducida por TNBS, por ejemplo, por el Laboratorio Jackson (Bar Harbor, ME).

A. Modelo de ratón para la colitis

65 **Animales:** Los ratones BALB/c machos (de 6 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan de a cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las

6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a los ratones una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Inducción de la colitis por TNBS: Los ratones se pesan para determinar los pesos corporales iniciales y ayunan ese mismo día a partir de las 18:15, justo antes de apagar las luces (día 0). Los pesos corporales se toman de nuevo a la mañana siguiente (día 1) aproximadamente a las 7:30 am. Los ratones se anestesian con isoflurano antes de la inducción de la colitis. La colitis es inducida en los ratones por inyección intracolónica de aproximadamente 150 mg/kg de TNBS en etanol al 50 % (en un volumen de 150 µl) utilizando una aguja de intubación (22 g, 38,1 ml) insertada completamente en el ano con el ratón sujeto por la cola en posición vertical. El ratón se mantiene verticalmente durante 30 segundos adicionales para permitir la absorción completa y minimizar las fugas, tras lo cual el ratón se devuelve a su jaula. Los ratones se alimentan entonces, siguiendo el precedente de aproximadamente 14 horas de ayuno. Cada mañana, a partir de entonces, los ratones se pesan. En los experimentos de control, los ratones reciben etanol al 50 % solo utilizando el mismo protocolo.

Tratamiento farmacológico: El tratamiento farmacológico comienza el día 2. Los ratones se tratan por vía oral, con el vehículo o un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento en, por ejemplo, los días 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica en, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

Puntuación clínica: Tras concluir el experimento, las muestras de colon se extraen y se miden. Los ratones son sacrificados con CO₂ y el colon se retira del ano hasta el ciego. El colon extirpado se mide para determinar la longitud entera, la longitud desde el ano hasta el final de la zona inflamada y la longitud de la zona inflamada (afectada). Después de las mediciones, el colon se limpia de excrementos mediante el lavado con solución salina y después se abre para limpiar más minuciosamente. Después, el colon se pesa y se conserva en formalina neutra tamponada (NBF; formalina al 10 %, pH 6,7-7,0). El tejido colónico se incluye en parafina y se procesa para teñir las secciones con hematoxilina y eosina (H&E). La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúan histológicamente de las secciones teñidas de la siguiente manera: 0 = no hay evidencia de inflamación; 1 = bajo nivel de infiltración de leucocitos con infiltración observada en <10 % de los campos de gran aumento Y no hay cambios estructurales; 2 = infiltración de leucocitos moderada con infiltración observada en el 10 % y el 25 % de los campos de gran aumento Y alargamiento de las criptas Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa de la mucosa Y no hay ulceraciones; 3 = alto nivel de infiltración de leucocitos observado en el 25 % y el 50 % de los de gran aumento Y alargamiento de las criptas E infiltración más allá de la capa de la mucosa Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones superficiales; 4 = marcado grado de infiltración transmural de leucocitos observado en > 50 % de los campos de gran aumento Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones extensas. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en la colitis.

B. Modelo de rata para la colitis

Animales: Las ratas Wistar machos (de 175-200 g al comienzo del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojan de a dos por jaula y se mantienen en una instalación con humedad controlada (del 40 al 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 6:30 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a las ratas una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Inducción de la colitis por TNBS: Las se pesan para determinar los pesos corporales iniciales y ayunan ese mismo día a partir de las 18:15, justo antes de apagar las luces (día 0). Los pesos corporales se toman de nuevo a la mañana siguiente (día 1) aproximadamente a las 7:30 am. Las ratas se anestesian con isoflurano antes de la inducción de la colitis. La colitis es inducida en las ratas por inyección intracolónica de aproximadamente 60 mg/kg de TNBS en etanol al 50 % (en un volumen de 500 µl) utilizando una aguja de intubación fabricada (catéter umbilical 7,5 Fr y eje 14 g) insertada 8 cm en el ano con la rata sujeta por la cola en una posición vertical. La rata se mantiene verticalmente durante 30 s adicionales para permitir la absorción completa y minimizar las fugas, tras lo cual la rata se devuelve a su jaula. Las ratas se alimentan después, siguiendo el precedente de aproximadamente 14 h de ayuno. Cada mañana, a partir de entonces, las ratas se pesan. En los experimentos de control, las ratas reciben etanol al 50 % solo utilizando el mismo protocolo.

Tratamiento farmacológico: El tratamiento farmacológico comienza el día 2. Las ratas se tratan por vía oral, con el vehículo o el compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento por ejemplo, en los días 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica en, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

Puntuación clínica: Tras concluir el experimento, las muestras de colon se extraen y se miden. Las ratas son sacrificadas con CO₂ y el colon se retira del ano hasta el ciego. El colon extirpado se mide para determinar la longitud entera, la longitud desde el ano hasta el final de la zona inflamada y la longitud de la zona inflamada (afectada). Después de las mediciones, el colon se limpia de excrementos mediante el lavado con solución salina y después se abre para limpiar más minuciosamente. Después, el colon se pesa y se conserva en formalina neutra

tamponada (NBF; formalina al 10 %, pH 6,7-7,0). El tejido colónico se incluye en parafina y se procesa para teñir las secciones con hematoxilina y eosina (H&E). La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúan histológicamente de las secciones teñidas de la siguiente manera: 0 = no hay evidencia de inflamación; 1 = bajo nivel de infiltración de leucocitos con infiltración observada en <10 % de los campos de gran aumento Y no hay cambios estructurales; 2 = infiltración de leucocitos moderada con infiltración observada en el 10 % y el 25 % de los campos de gran aumento Y alargamiento de las criptas Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa de la mucosa Y no hay ulceraciones; 3 = alto nivel de infiltración de leucocitos observado en el 25 % y el 50 % de los de gran aumento Y alargamiento de las criptas E infiltración más allá de la capa de la mucosa Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones superficiales; 4 = marcado grado de infiltración transmural de leucocitos observado en > 50 % de los campos de gran aumento Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones extensas. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en la colitis.

Ejemplo 10: Efectos de un compuesto sobre la telemetría cardíaca en la rata.

Animales: Las ratas Sprague-Dawley machos (de 250-300 g en el momento de la cirugía) son operadas por Charles River Laboratories (Wilmington, MA) para la implantación de los dispositivos de transmisión cardíacos (Data Sciences PhysioTel C50-PXT) en el espacio peritoneal, con un catéter de detección de presión insertado en la aorta descendente. A las ratas se les da por lo menos una semana para recuperarse. Las ratas se alojan en jaulas individuales y en una instalación con humedad controlada (del 30 al 70 %) y temperatura controlada (de 20 a 22,2 °C) en un ciclo de luz/oscuridad 12 h:12 h (las luces se encienden a las 7 am) con acceso libre a la comida (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedores 8604) y al agua. Se les da a las ratas una semana (aproximadamente) de habituación a las instalaciones de los animales antes del ensayo.

Medición de los parámetros cardiovasculares: Los dispositivos de transmisión implantados transmiten mediciones continuas de la presión arterial (sistólica, diastólica arterial, pulso medio), la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y la actividad motora en el animales conscientes con movilidad libre. Estos datos se transmiten a través de radiofrecuencia a un ordenador que procesa los datos en promedios de 1 min utilizando el software de temperatura DataSciences Aroom. La grabación de la telemetría se produce durante un periodo de 21 horas, a partir del mediodía y continuando hasta las 9:00 am del día siguiente. Un máximo de ocho ratas se someten al ensayo a la vez y las mismas ocho ratas se utilizan para todos los grupos de tratamiento en un diseño dentro del sujeto.

Tratamiento farmacológico: Las ratas son inyectadas por vía oral con el vehículo o el compuesto a la 1:00 pm. Un estudio completo (vehículo + 3 dosis) requiere cuatro sesiones de ensayos independientes, que tienen lugar los lunes-martes y jueves-viernes. Durante cada una de las sesiones de ensayo, las ocho ratas se dividen en cuatro grupos de tratamiento de manera que cada grupo comprende N = 2 para cualquier sesión dada. Las ratas son reevaluadas en sesiones de ensayo posteriores en un diseño cruzado de tal manera que al final de las cuatro sesiones, todos los animales reciben todos los tratamientos en un orden pseudo-aleatorio y cada grupo comprende N = 8.

Ensayo ejemplar de bradicardia: Se contempla expresamente que las ratas pueden utilizarse para demostrar que un compuesto de la invención no tiene ninguna o sustancialmente ninguna actividad para la bradicardia. A modo de ilustración y no de limitación, las ratas reciben el vehículo o un compuesto de ensayo y se mide la frecuencia cardíaca a continuación, durante un periodo de 120 min. Ninguna o sustancialmente ninguna reducción de la frecuencia cardíaca en respuesta al compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo no presenta ninguna o sustancialmente ninguna actividad para la bradicardia.

Los expertos en la materia reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones a los ejemplos ilustrativos expuestos en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención.

La cita de cualquier referencia en toda la presente solicitud no debe interpretarse como un reconocimiento de que dicha referencia es la técnica anterior a la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Una sal seleccionada entre:

- 5 Sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Hidrato de la sal de sodio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 10 Hidrato de la sal de etilendiamina (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 15 Sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de cinc del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 20 Sal de calcio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de *N*-metilglucamina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 Sal de potasio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; y
 25 Sal de magnesio del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

3. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$ y aproximadamente $11,4^\circ$.

4. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

5. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $20,6^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$, aproximadamente $22,1^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$.

6. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

7. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C .

8. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C .

9. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una primera temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C ; y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C .

10. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 que tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

11. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 que tiene un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

12. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 que tiene un perfil de

análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

13. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene:

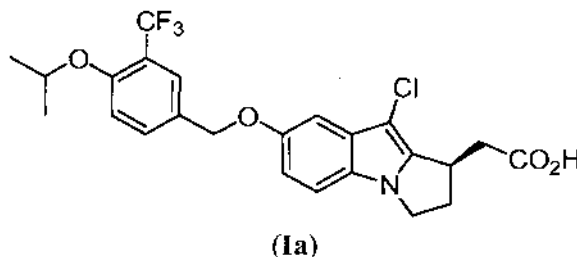
- 5 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 213°C y aproximadamente 217°C ; y/o
 10 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

14. Una forma cristalina de la sal de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene:

- 15 1) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de 2θ , a aproximadamente $6,9^\circ$, aproximadamente $11,4^\circ$, aproximadamente $13,6^\circ$, aproximadamente $13,7^\circ$, aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $20,6^\circ$, aproximadamente $21,7^\circ$, aproximadamente $22,1^\circ$ y aproximadamente $22,9^\circ$;
 2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia con una primera temperatura de comienzo extrapolada de entre 213°C y aproximadamente 217°C ; y una segunda temperatura de comienzo extrapolada de entre aproximadamente 220°C y aproximadamente 224°C ; y/o
 20 3) un perfil de análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de peso de menos de aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente 110°C .

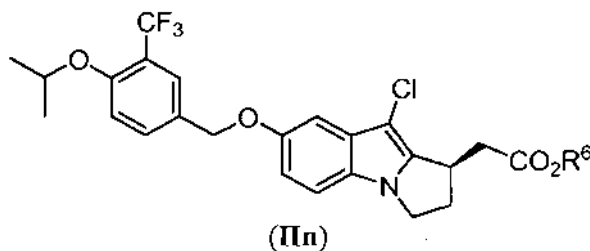
15. La sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es la sal de 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

25 16. Un proceso para la preparación de una sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de fórmula (**Ia**):



30 que comprende las etapas de:

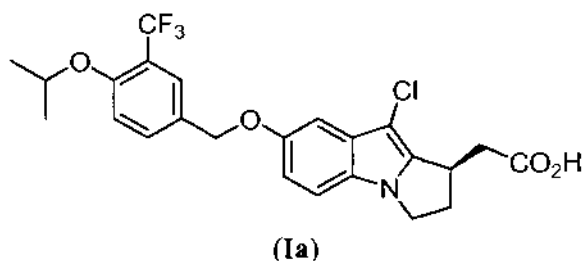
a) hidrolizar dicho compuesto de Fórmula (**IIn**):



35 en la que R^6 es alquilo C_1-C_4 ; en presencia de una base de la etapa de hidrolisis y un disolvente de la etapa de hidrolisis para formar dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; y

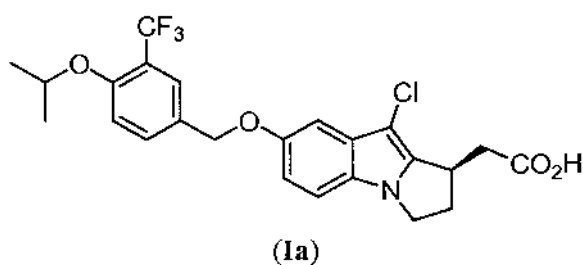
40 b) poner en contacto dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético con L-lisina o una sal de la misma, en presencia de un disolvente de la etapa de contacto y H_2O para formar dicha sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

45 17. Un proceso para preparar una sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**Ia**):



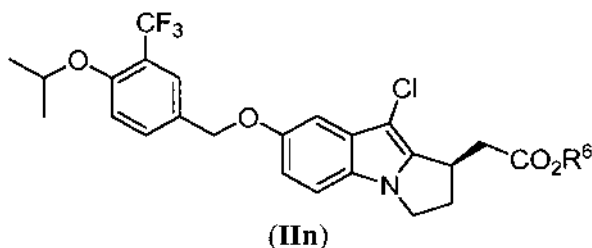
que comprende la etapa de:

- 5 poner en contacto el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético con L-lisina o una sal de la misma, en presencia de un disolvente de la etapa de contacto y H₂O para formar dicha sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- 10 18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho disolvente de la etapa de contacto comprende acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo.
19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho disolvente de la etapa de contacto comprende etanol o isopropanol.
- 15 20. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que la relación molar entre dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético y la L-lisina es de aproximadamente 1,0:1,0 a aproximadamente 1,0:1,2.
- 20 21. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, comprendiendo dicho proceso además la etapa de aislar dicha sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- 25 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que después de dicho aislamiento, dicha sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene una pureza de aproximadamente el 97 % o mayor y un exceso enantiomérico de aproximadamente el 97 % o mayor.
- 30 23. Un proceso para preparar el ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético de Fórmula (**Ia**):



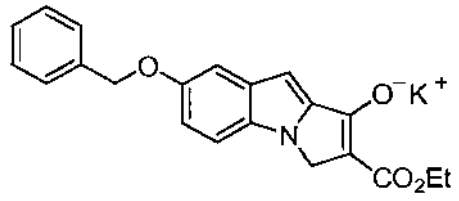
que comprende la etapa de:

- 35 hidrolizar un compuesto de Fórmula (**IIa**):

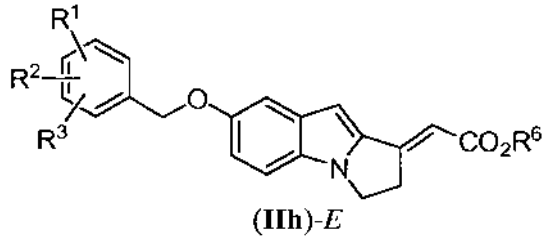


en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄;
 en presencia de una base de la etapa de hidrólisis y un disolvente de la etapa de hidrólisis para formar dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

- 5 24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que R⁶ es CH₂CH₃.
25. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 23 o 24, en el que dicha base de la etapa de hidrólisis comprende hidróxido de sodio.
- 10 26. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que dicho disolvente de la etapa de hidrólisis comprende dioxano, metanol y agua.
- 15 27. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que dicha hidrólisis comprende además la etapa de aislar dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- 20 28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que después de dicho aislamiento, dicho ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético tiene un exceso enantiomérico de aproximadamente el 97 % o mayor.
- 25 29. Una sal preparada mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en el que dicha sal es una sal de L-lisina del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.
- 30 30. Una composición que comprende dicha sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 15, o dicha forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14.
31. La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la que dicha sal o dicha forma cristalina comprenden aproximadamente el 97 % o más en peso de dicha composición.
- 35 32. Una composición farmacéutica que comprende dicha sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o dicha forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 33. Un proceso para preparar una composición que comprende la mezcla de una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o dicha forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 34. Una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapéutica.
- 50 35. Una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.
- 55 36. Una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 32, para su uso en un método para el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el rechazo de trasplantes, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa, la diabetes de tipo I, el acné, la lesión miocárdica por isquemia-reperusión, la nefropatía hipertensiva, la glomeruloesclerosis, la gastritis, la polimiositis, la tiroiditis, el vitíligo, la hepatitis o la cirrosis biliar.
- 60 37. El uso de una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.
- 65 38. El uso de una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 15 o 29, o una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, el rechazo de trasplantes, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerosa, la diabetes de tipo I, el acné, la lesión miocárdica por isquemia-reperusión, la nefropatía hipertensiva, la glomeruloesclerosis, la gastritis, la polimiositis, la tiroiditis, el vitíligo, la hepatitis o la cirrosis biliar.
39. Un compuesto de la siguiente fórmula:



40. Un compuesto de Fórmula (IIh)-E o una sal del mismo:

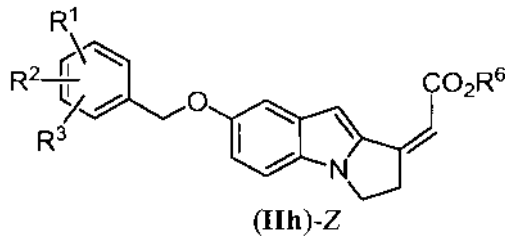


5

en la que:

10 R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; y R⁶ es alquilo C₁-C₄.

41. Un compuesto de Fórmula (IIh)-Z o una sal del mismo:



15

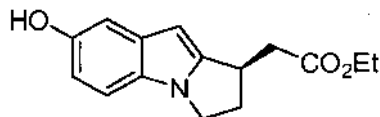
en la que:

20 R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ y nitro; y R⁶ es alquilo C₁-C₄.

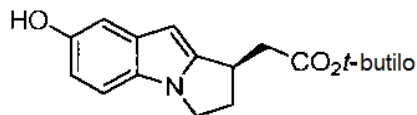
42. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 40 o 41, en el que R¹, R² y R³ son cada uno H y R⁶ es CH₂CH₃ o *t*-butilo.

25

43. Un compuesto de la siguiente fórmula; o una sal del mismo:

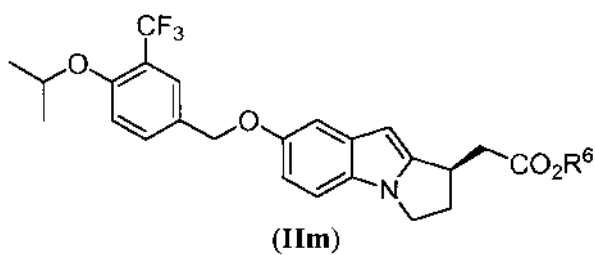


30 44. Un compuesto de la siguiente fórmula; o una sal del mismo:



45. Un compuesto de Fórmula (IIIm) o una sal del mismo:

35



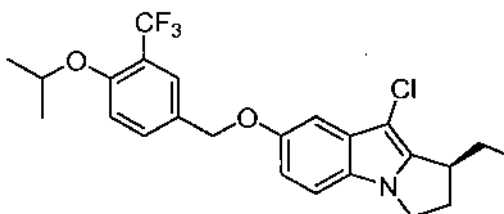
en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄.

5 46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que R⁶ es CH₂CH₃ o *t*-butilo.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el que R⁶ es CH₂CH₃.

48. Un compuesto de Fórmula (IIIn) o una sal del mismo:

10



en la que R⁶ es alquilo C₁-C₄.

15 49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, en el que R⁶ es CH₂CH₃ o *t*-butilo.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, en el que R⁶ es CH₂CH₃.

Difractograma de PXRD del ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético cristalino

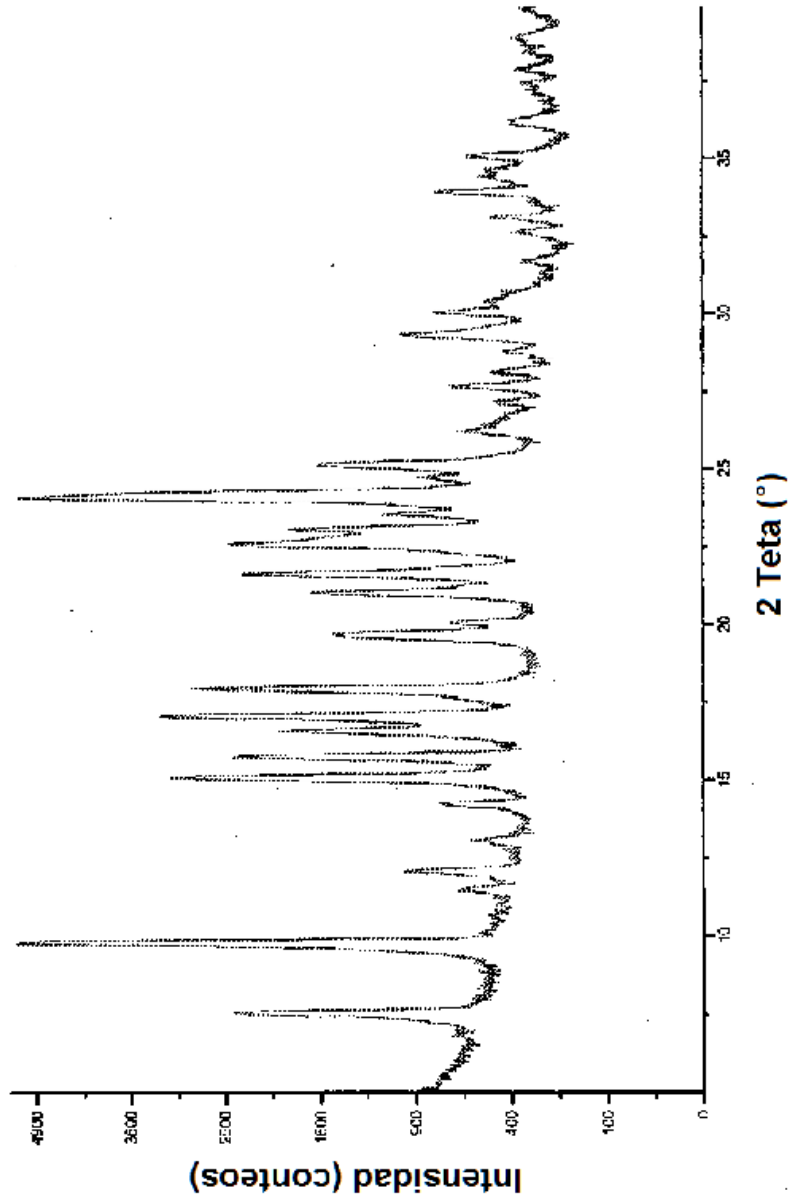


FIGURA 1

Termogramas de DSC y TGA del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético cristalino

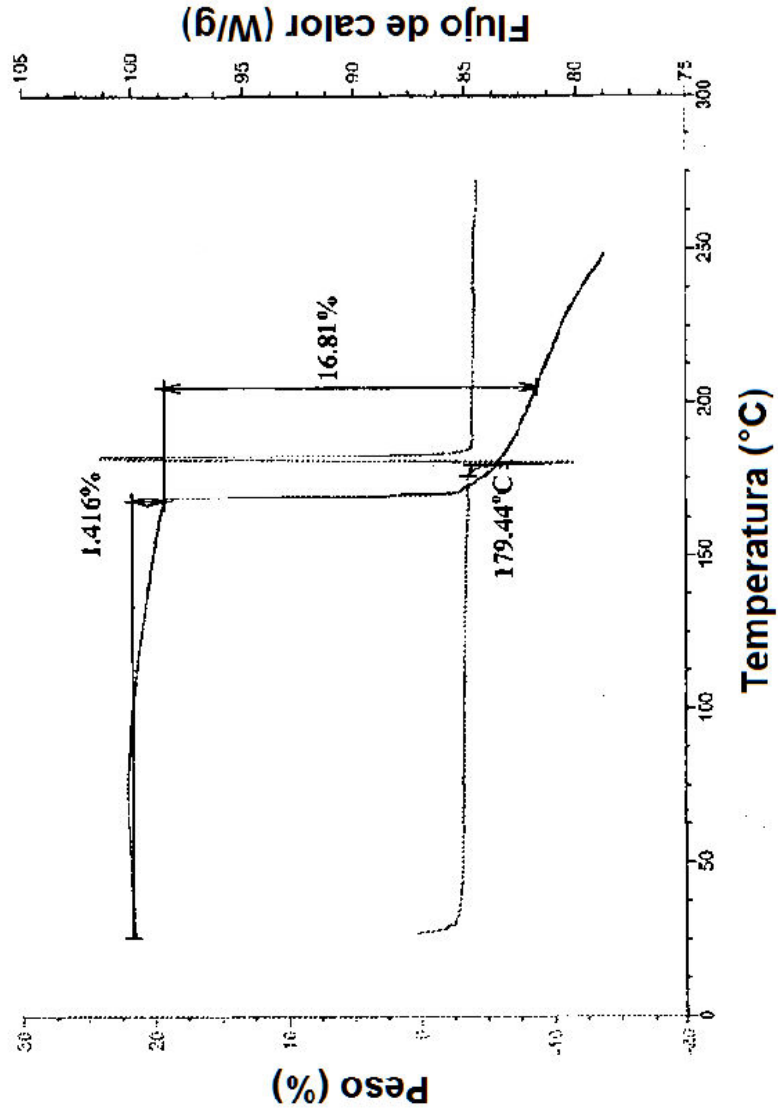


FIGURA 2

Perfil de sorción de humedad dinámica del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-a]indol-1-il)acético cristalino

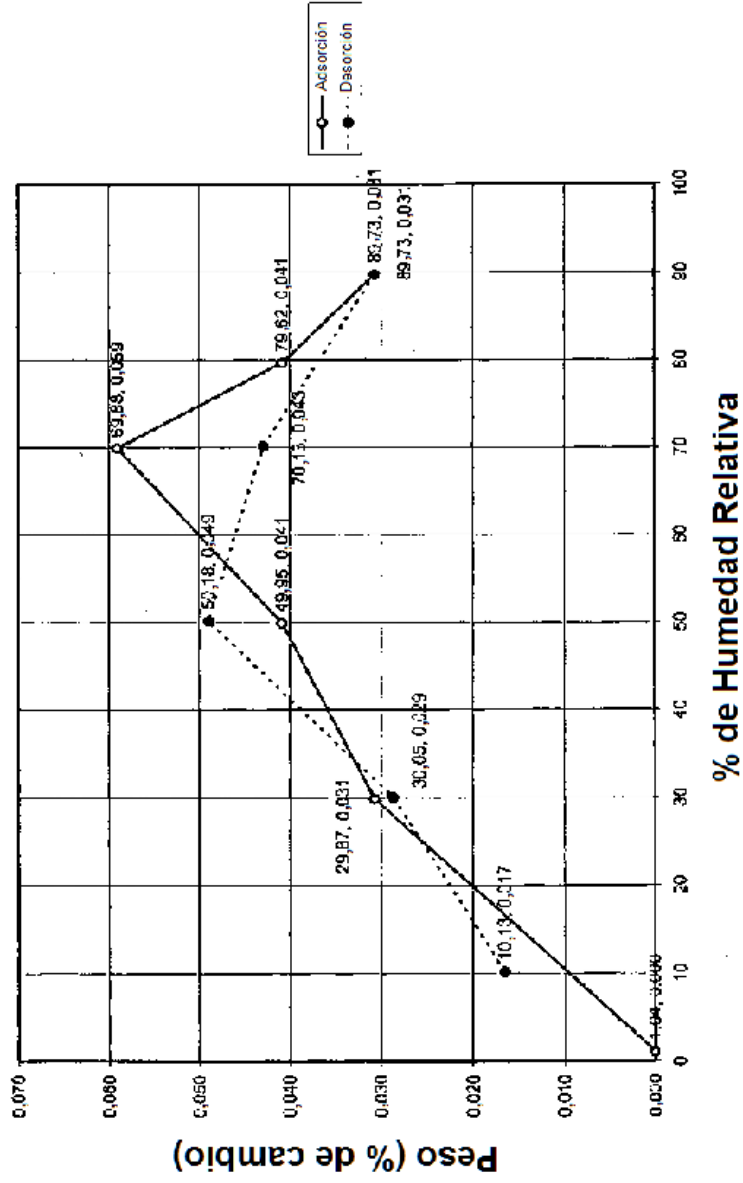


FIGURA 3

Difractograma de PXRD
de la sal de L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil) benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

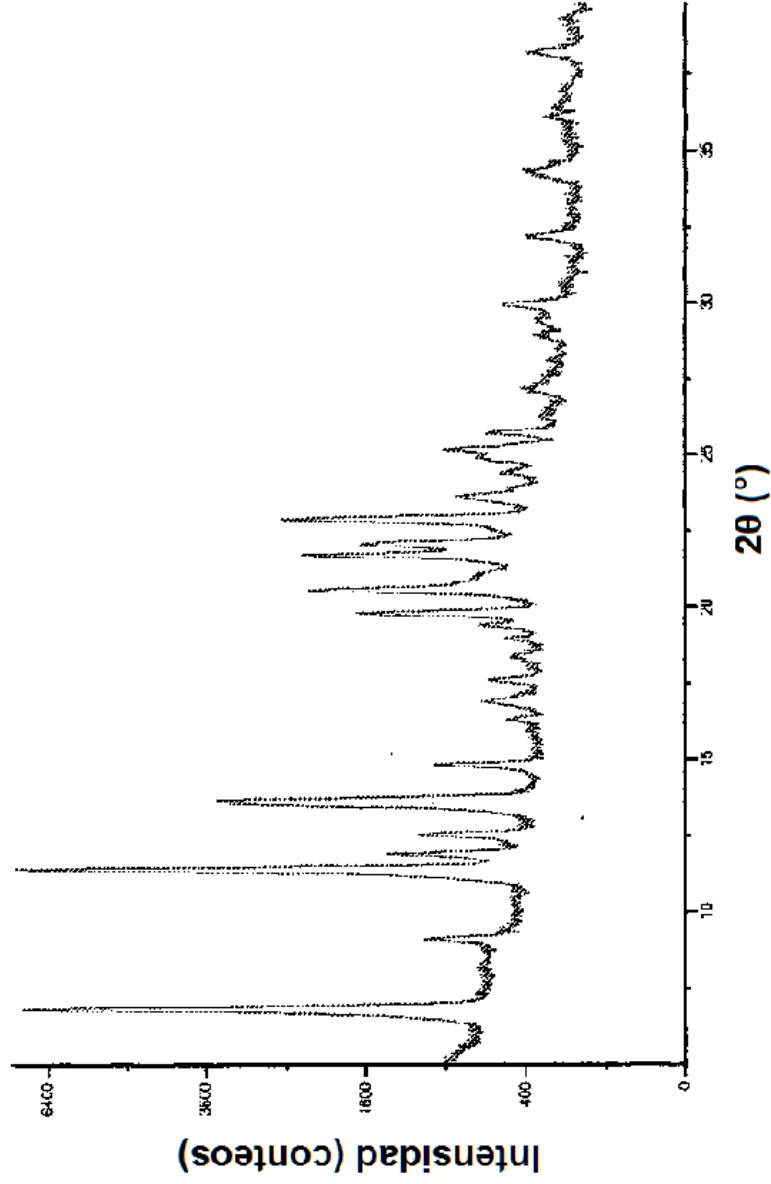


FIGURA 4

Termogramas de DSC y TGA
de la sal de L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil) benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

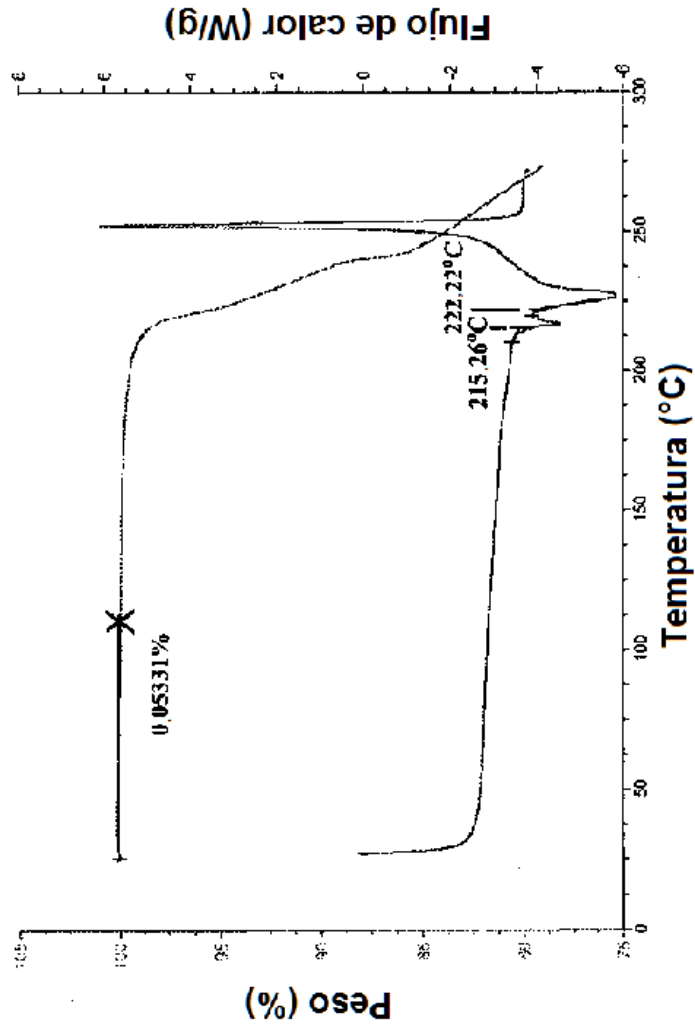


FIGURA 5

Perfil de sorción de humedad dinámica de la sal de L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

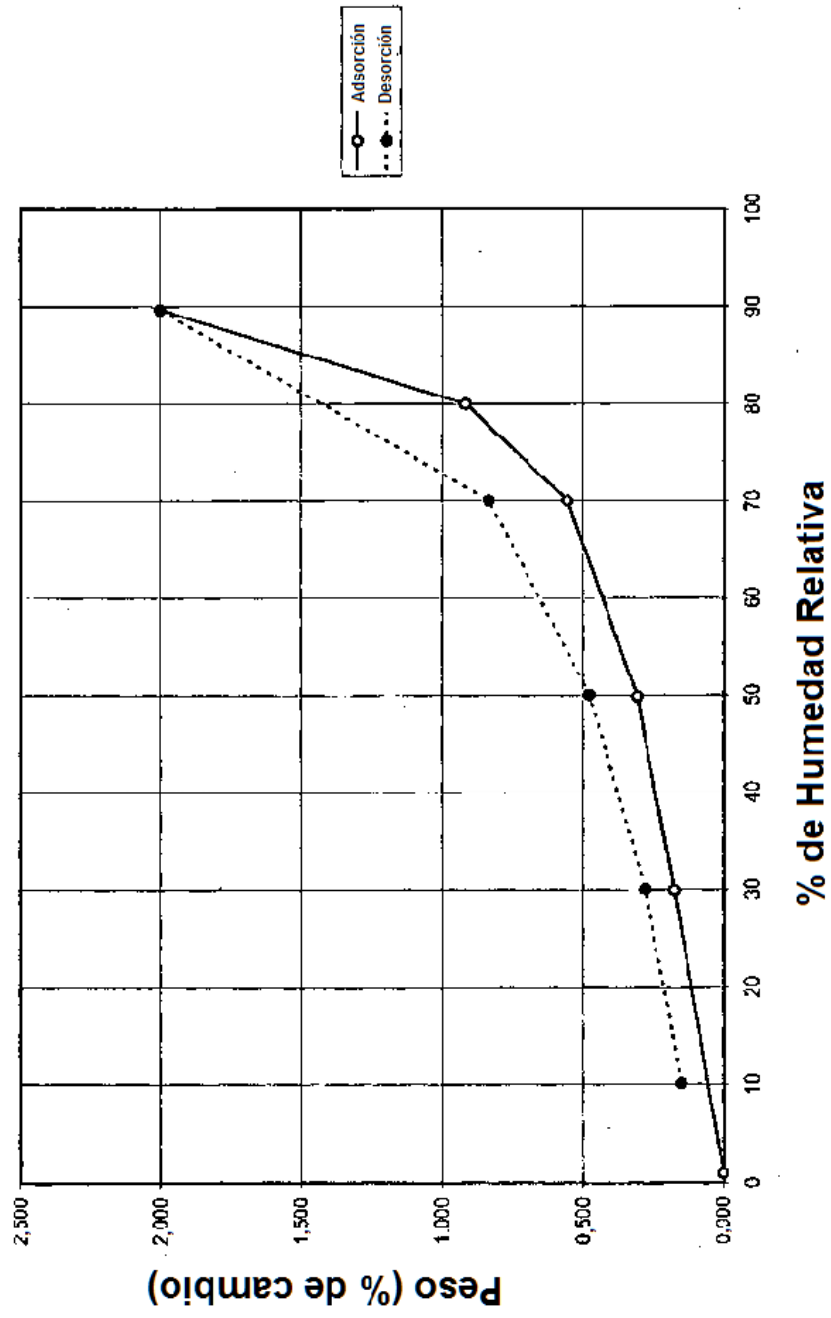


FIGURA 6

Difractograma de PXRD del hidrato de la sal de sodio del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[1,2-a]indol-1-il)acético

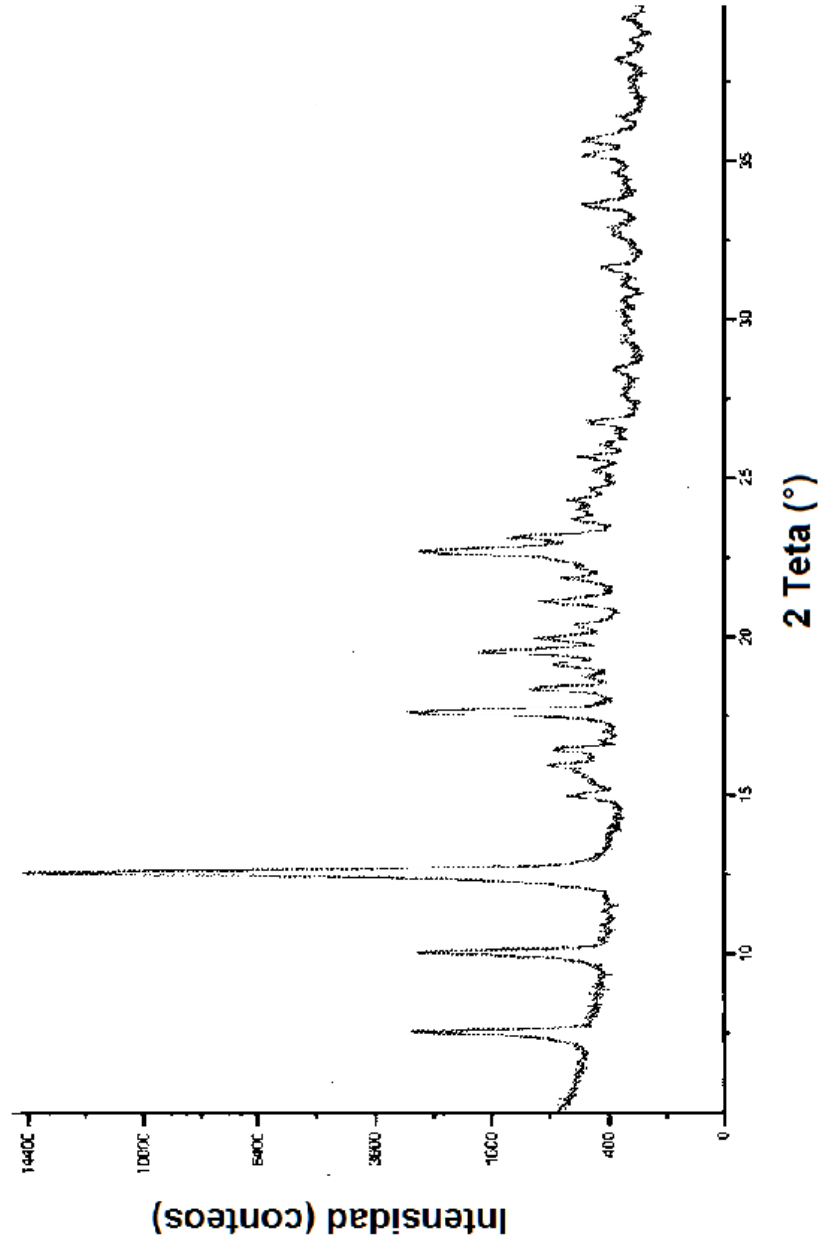


FIGURA 7

Termogramas de DSC y TGA del hidrato de la sal de sodio del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

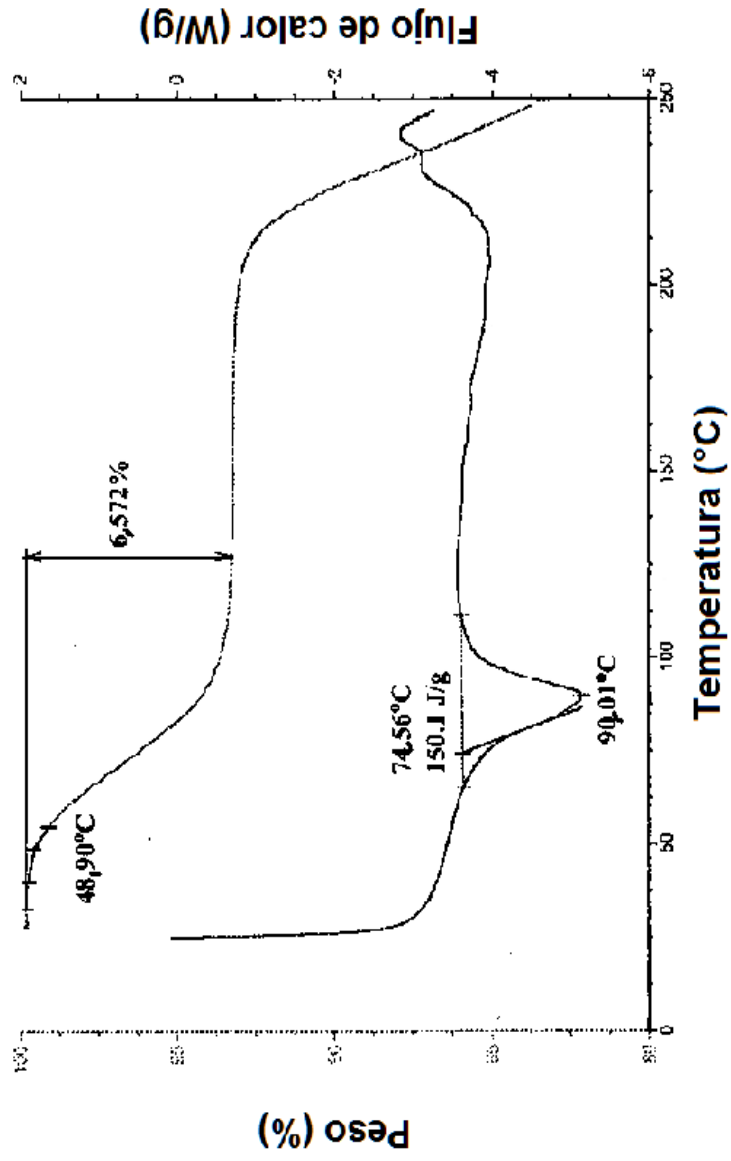


FIGURA 8

Perfil de sorción de humedad dinámica del hidrato de la sal de sodio del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-a]indol-1-il)acético

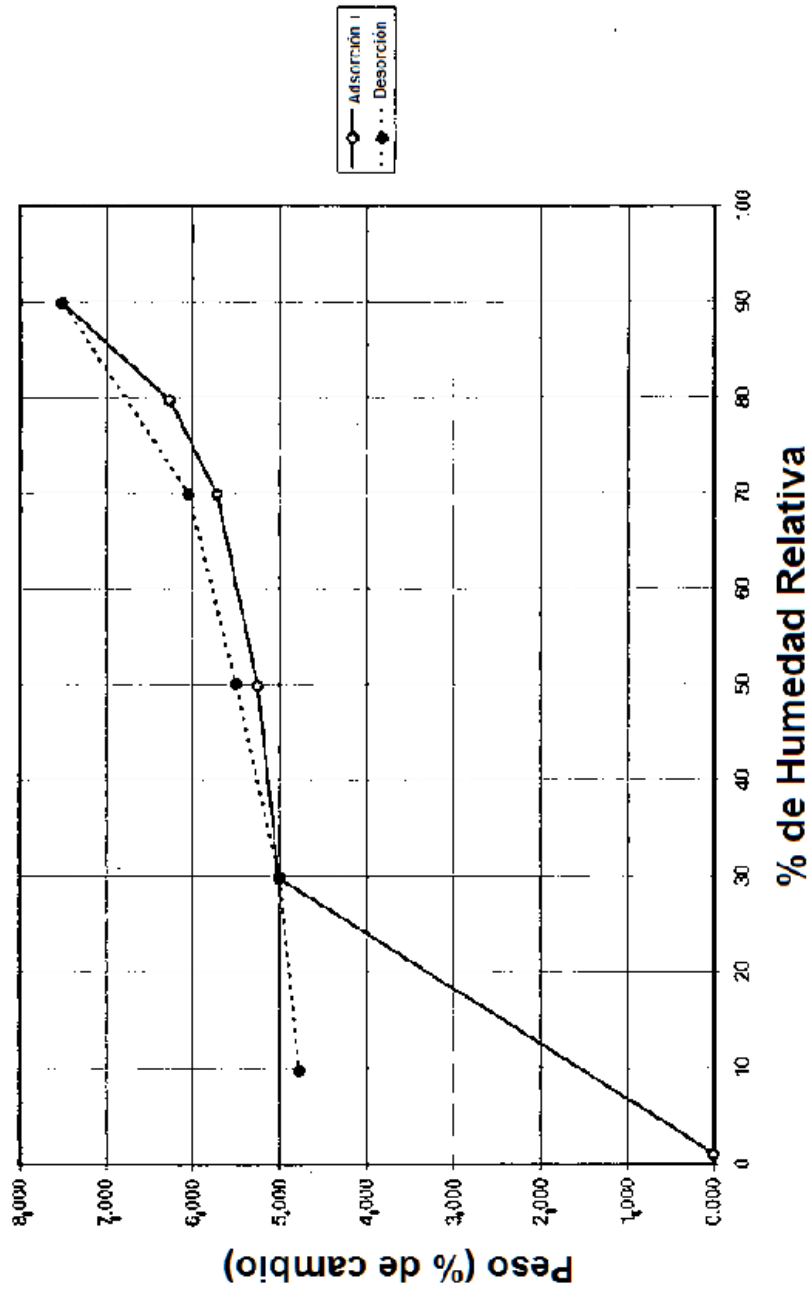


FIGURA 9

Difractograma de PXRD del hidrato de la sal de etilendiamina del ácidoácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-*il*)acético

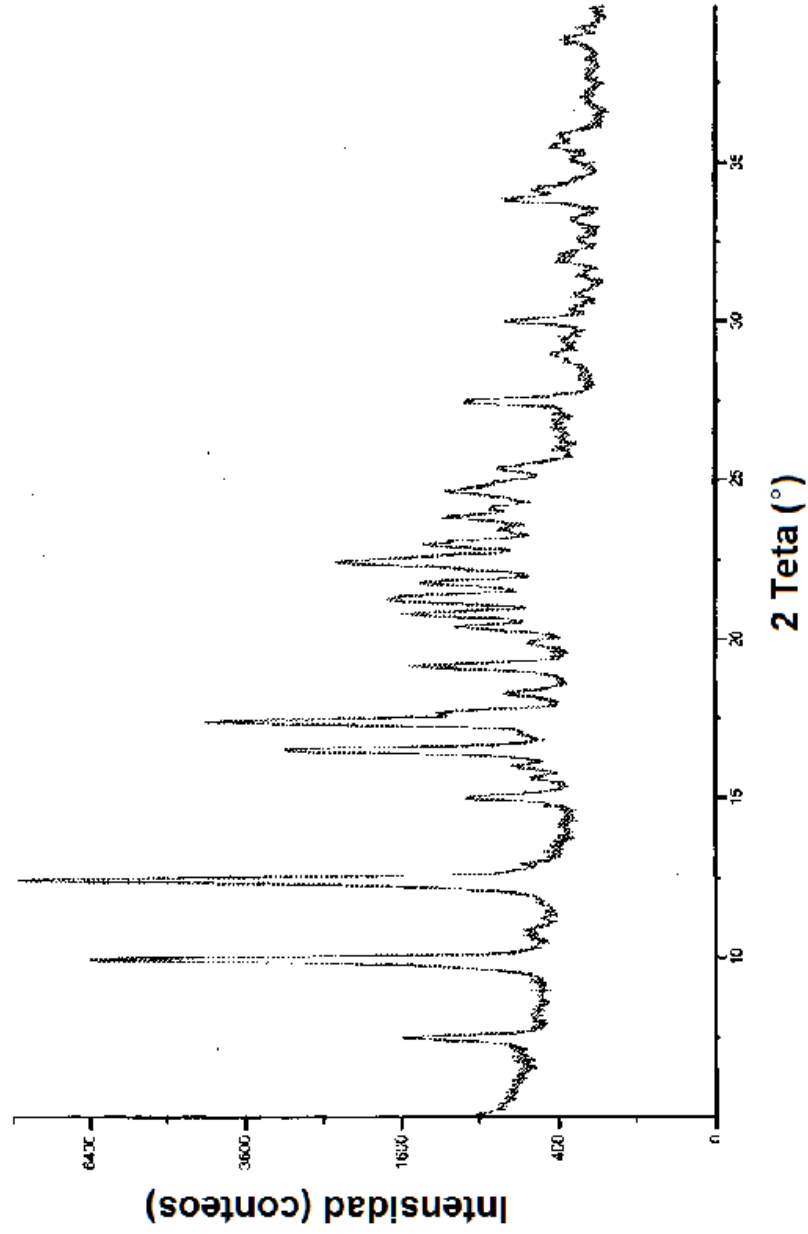


FIGURA 10

Termogramas de DSC y TGA del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido *(R)*-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético

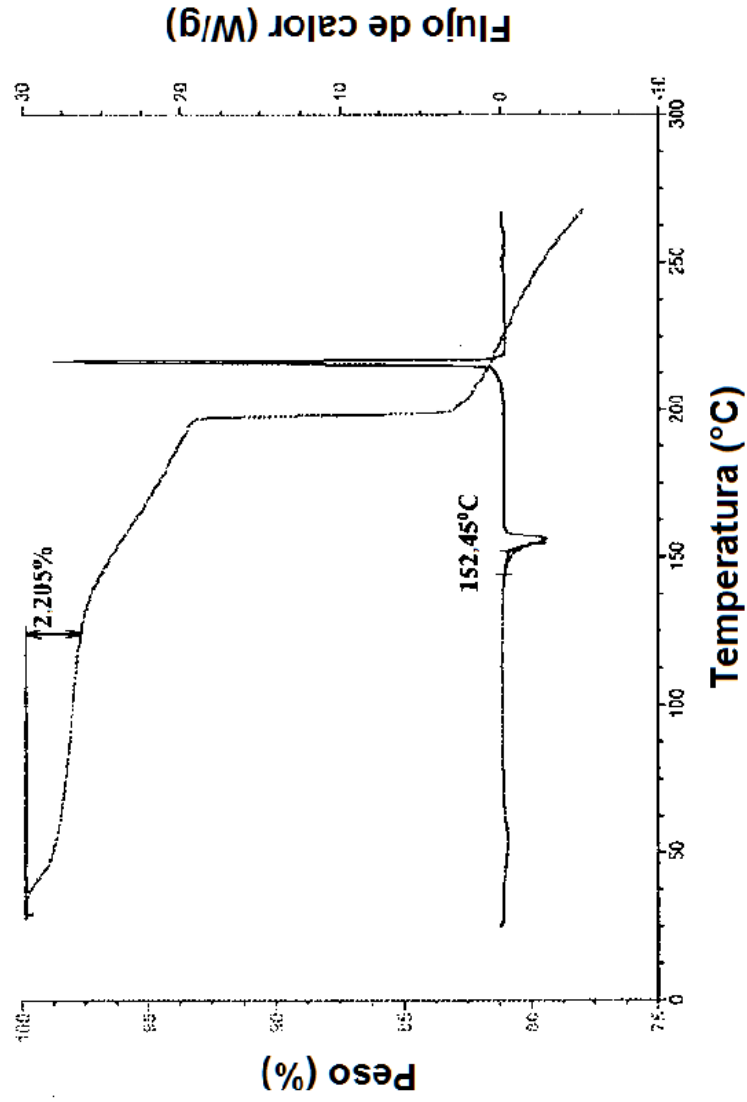


FIGURA 11

Perfil de sorción de humedad dinámica del hidrato de la sal de etilendiamina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

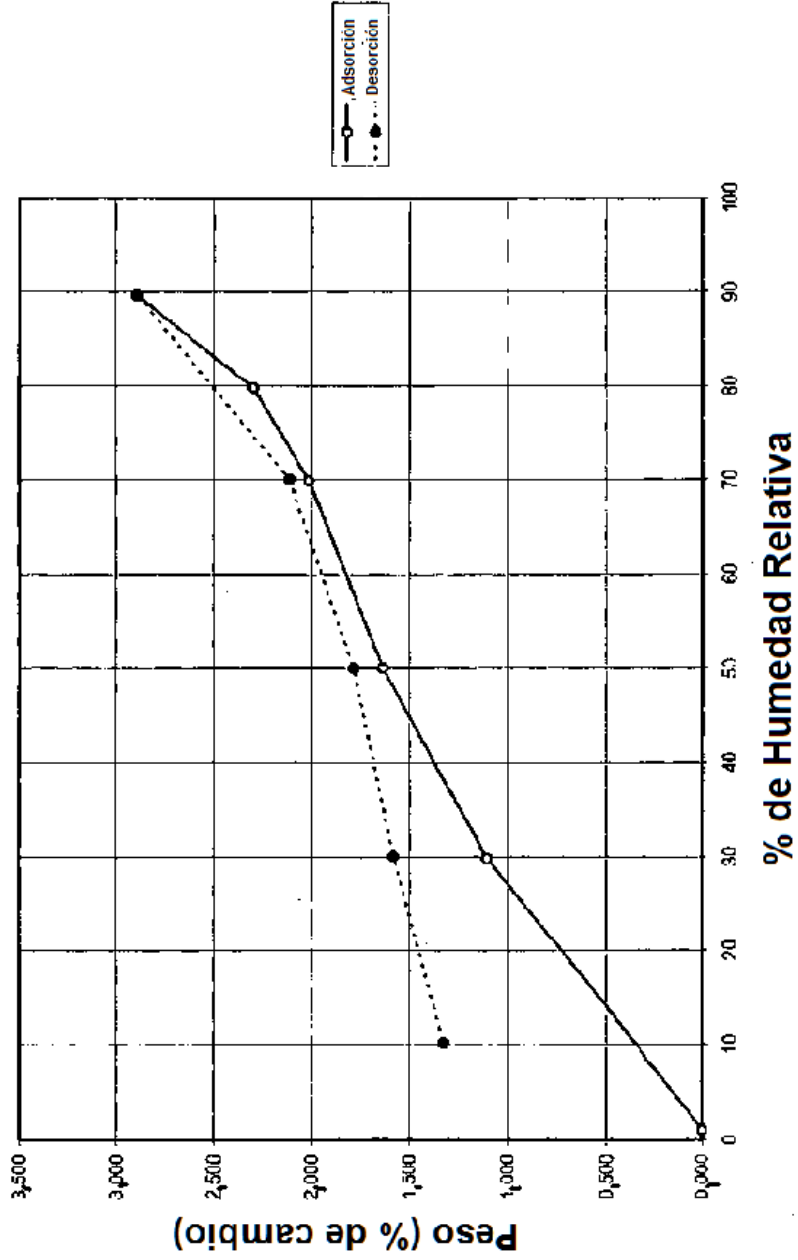


FIGURA 12

Difractograma de PXRD de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ii)acético

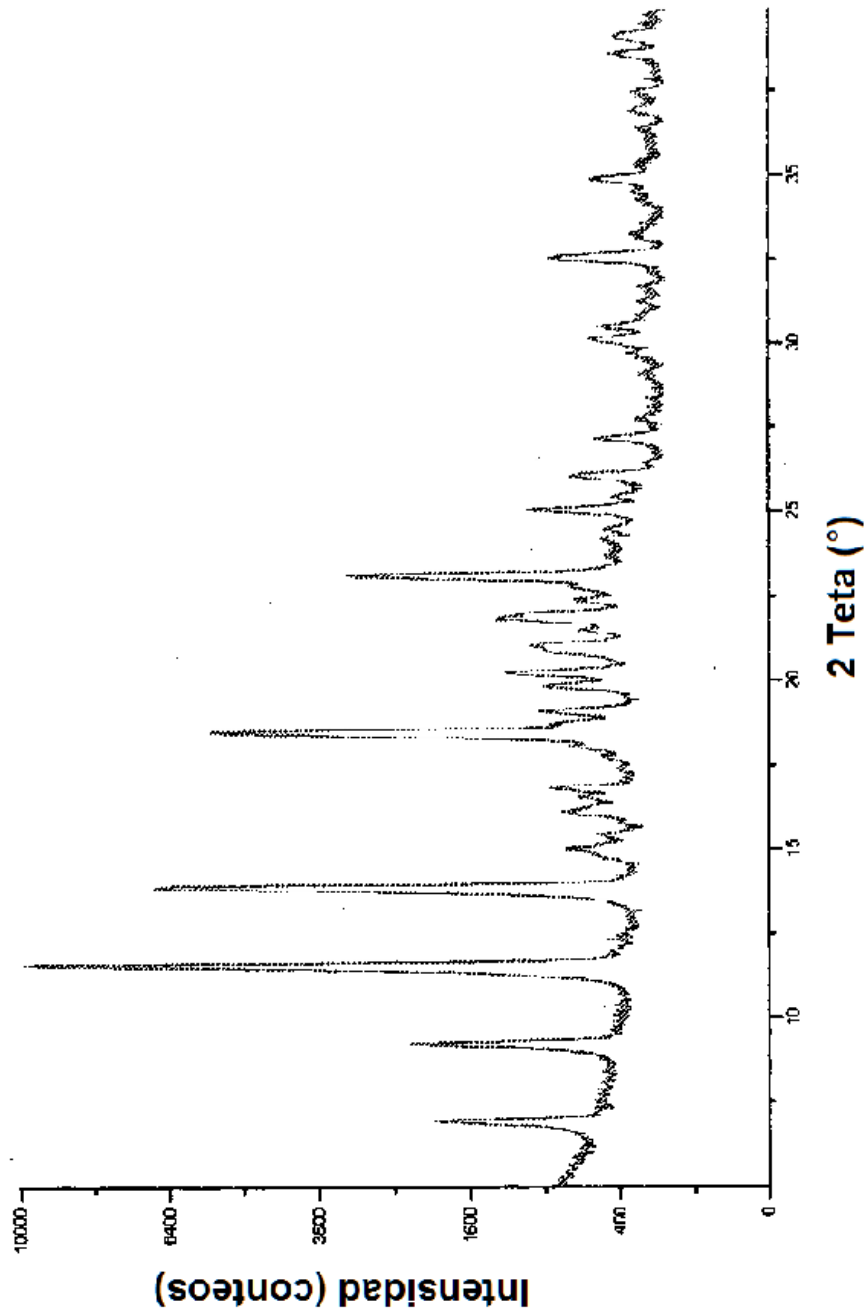


FIGURA 13

Termogramas de DSC y de TGA de la sal de 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol (TRIS) del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético

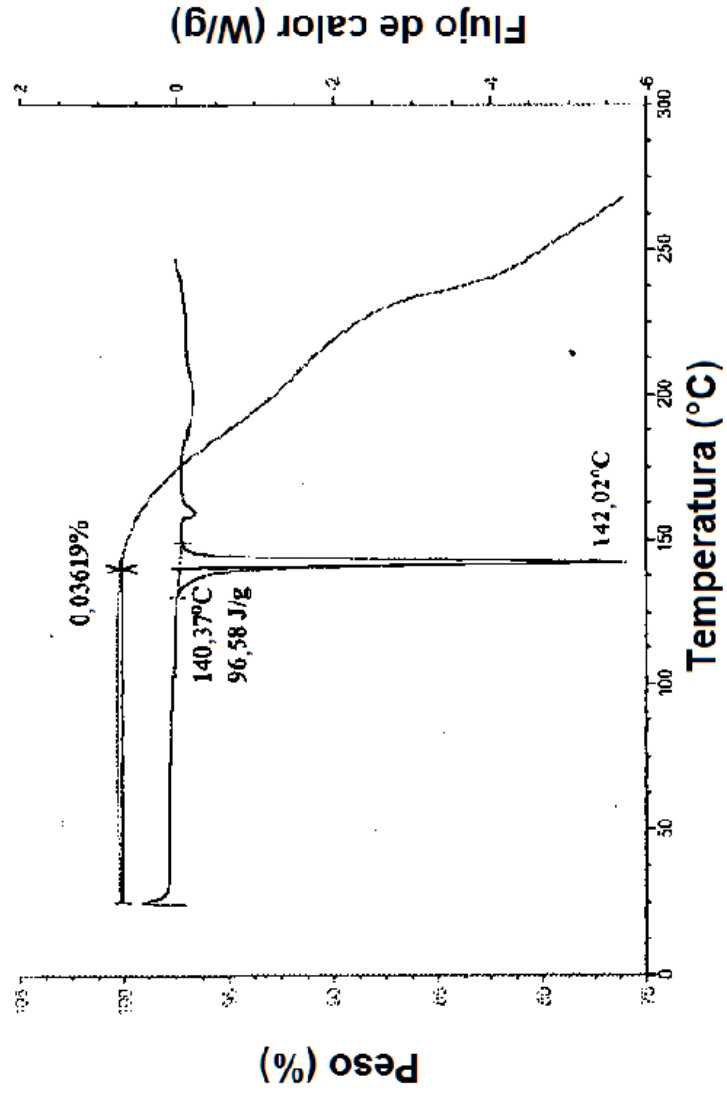


FIGURA 14

Ensayo de disminución de linfocitos periféricos (PLL) de ratón y la sal de L-Lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-a]indol-1-il)acético

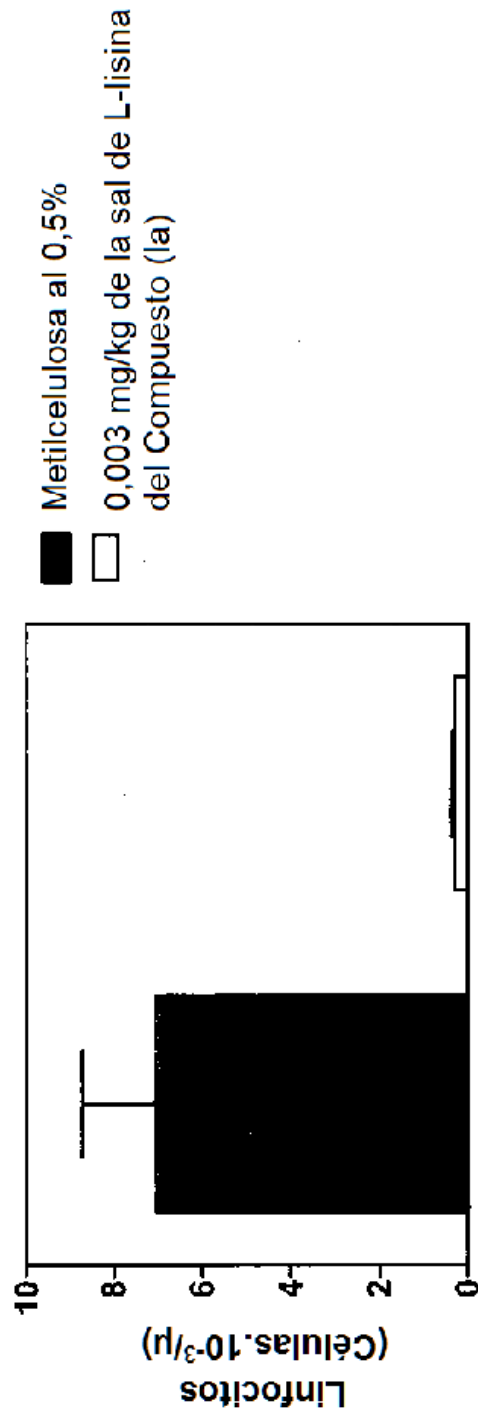


FIGURA 15

Ensayo de disminución de linfocitos periféricos (PPL) de rata y el ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1,2-a)indol-1-il)acético (Compuesto de Fórmula (Ia))

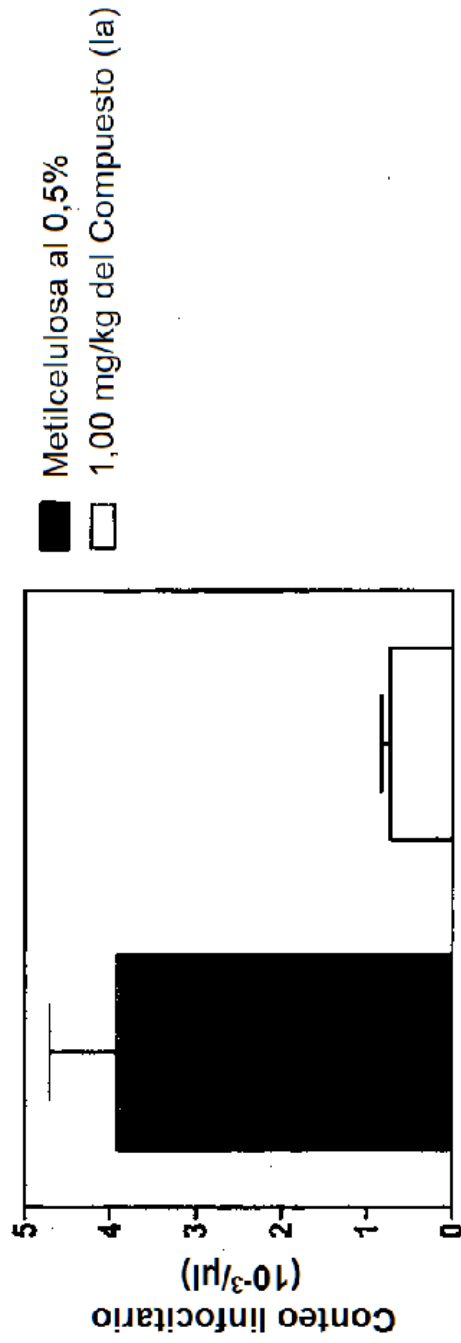
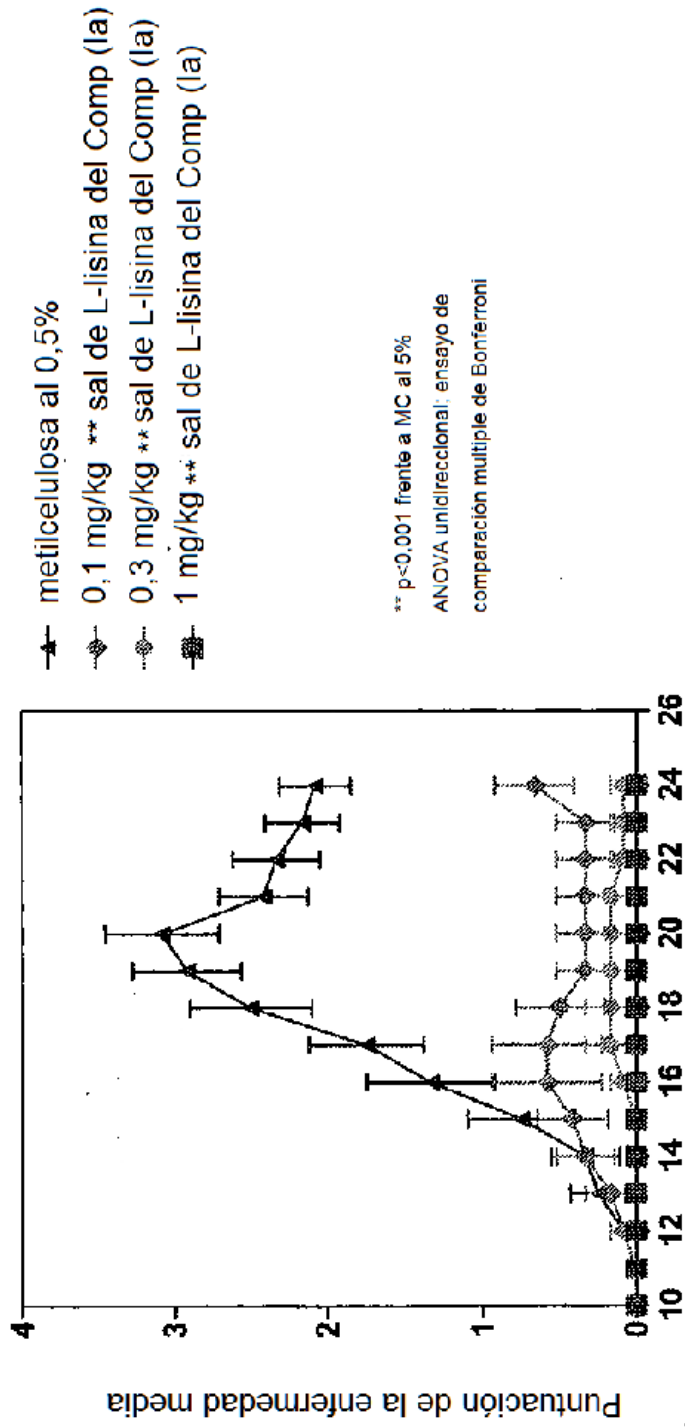


FIGURA 16

Ensayo de encefalomiелitis autoinmune en ratón y la sal del L-lisina del ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético



Días después de la inmunización con MOG₃₃₋₅₅

FIGURA 17