

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 630**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (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: **26.08.2009 E 09789210 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2342205**

54 Título: **Derivados de ácido tricíclico sustituido como agonistas del receptor S1P1 útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios**

30 Prioridad:

27.08.2008 US 190311 P
24.06.2009 US 269519 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2016

73 Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

JONES, ROBERT M.;
BUZARD, DANIEL J.;
KAWASAKI, ANDREW M.;
KIM, SUN HEE;
THORESEN, LARS;
LEHMANN, JUERG y
ZHU, XIUWEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 583 630 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

Derivados de ácido tricíclico sustituido como agonistas del receptor S1P1 útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados de ácido tricíclico sustituido de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que presentan propiedades farmacológicas útiles, por ejemplo, como agonistas del receptor S1P1.

10

En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención, y métodos de uso de los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento de trastornos asociados a S1P1, por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, lesión por isquemia-reperfusion del miocardio, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, gastritis, polimiositis, tiroiditis, vitiligo, hepatitis, cirrosis biliar, infecciones microbiana si enfermedades asociadas, infecciones víricas y enfermedades asociadas, enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y cáncer.

15

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen actividades al menos inmunosupresoras, antiinflamatorias, y/o hemostáticas, por ejemplo, debido a la modulación del tráfico en leucocitario, aislamiento de linfocitos en tejidos linfoides secundarios y/o aumento de la integridad vascular.

25

La presente solicitud se centra en parte en abordar una necesidad no satisfecha de agentes inmunosupresores tal como pueden ser algunos oralmente disponibles que tengan eficacia terapéutica al menos para enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), rechazo a trasplante, cáncer, y/o afecciones que tengan un defecto subyacente en la integridad vascular o que estén asociadas a la angiogénesis tales como las que pueden ser patológicas (por ejemplo, como puede ocurrir en inflamación, desarrollo tumoral y aterosclerosis) con efectos secundarios menores tales como la alteración de las respuestas inmunológicas a infección sistémica.

30

Los receptores 1-5 de la esfingosina-1-fosfato (S1P) constituyen una familia de receptores acoplados a la proteína G con siete dominios transmembrana. Estos receptores, denominados SIP1 a S1P5 (denominados anteriormente receptores 1, 5, 3, 6, y 8, respectivamente, de genes de diferenciación endotelial (EDG); Chun *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 54: 265-269,2002), se activan a través de unión por la esfingosina-1-fosfato, que se produce por la fosforilación de esfingosina catalizada por esfingosina quinasa. Los receptores S1P1, S1P4, y S1P5 activan Gi pero no Gq, mientras que los receptores S1P2 y S1P3 activan tanto a Gi como a Gq. El receptor S1P3, pero no el receptor S1P1, responde a un agonista con un aumento del calcio intracelular.

35

40

Se ha mostrado que algunos agonistas del receptor S1P que tienen actividad agonista en el receptor S1P1 inducen linfopenia de forma rápida y reversible (también denominada reducción de linfocitos periféricos (PLL); Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3351-3355,2004). Esto se espera por la inmunosupresión clínicamente útil debido al aislamiento de linfocitos T y B en tejido linfoide secundario (ganglios linfáticos y parches de Peyer) y de este modo excepto sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195: 160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007). Se cree que este aislamiento de linfocitos, por ejemplo en ganglios linfáticos, es una consecuencia del antagonismo funcional dirigido por agonista simultáneo del receptor S1P1 en linfocitos T (por lo que la capacidad del S1P para movilizar la salida de linfocitos T de los ganglios linfáticos se reduce) y agonismo persistente del receptor S1P1 en el endotelio del ganglio linfático (de modo que la función de barrera en oposición a la transmigración de linfocitos aumenta) (Matloubian *et al.*, *Nature*, 427: 355-360, 2004; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 283-289, 2007). Se ha informado que el agonismo del receptor S1P1 solo es suficiente para conseguir el aislamiento de linfocitos (Sanna *et al.*, *J Biol Chem.*, 279: 13839-13848, 2004) y que esto se produce sin alteración de las respuestas inmunológicas a la infección sistémica (Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72: 764-769,2001; Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33: 530-531, 2001).

45

50

55

Ese agonismo de los receptores S1P1 endoteliales tiene un papel extenso en la estimulación de la integridad vascular y está apoyado por trabajos que implican al receptor S1P1 en la integridad de capilares en piel y pulmón de ratón (Sanna *et al.*, *Nat Chem Biol.*, 2: 434-441, 2006). La integridad vascular se puede ver comprometida por procesos inflamatorios, por ejemplo, ya que se pueden derivar de sepsis, traumatismo importante y cirugía para de conducir a lesión pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39: 247-256, 2003).

60

Un agonista del receptor S1P a modo de ejemplo que tiene actividad agonista en el receptor S1P1 es FTY720 (fingolimod), un agente inmunosupresor que en la actualidad se encuentra en ensayos clínicos (Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 505-518, 2007). El FTY720 actúa como un profármaco que se fosforila *in vivo*; el derivado

65

fosforilado es un agonista para los receptores S1P1, S1P3, S1P4, y S1P5 (pero no para el receptor S1P2) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108: 308-319, 2005). Se ha mostrado que FTY720 induce linfopenia de forma rápida y reversible (también denominada reducción de linfocitos periféricos (PLL); Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14: 3351-3355, 2004). Esto se espera por la inmunosupresión clínicamente útil debido al aislamiento de linfocitos T y B en tejido linfoide secundario (ganglios linfáticos y parches de Peyer) y de este modo excepto sitios de inflamación e injertos de órganos (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195: 160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8: 1295-1301, 2007).

En ensayos clínicos, FTY720 provocaba un suceso 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 FTY720 tiene eficacia terapéutica al menos en: un modelo de rata para miocarditis autoinmune y un modelo de ratón para miocarditis vírica aguda (Kiyabayashi *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35: 410-416, 2000; Miyamoto *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37: 713-718, 2001); modelos de ratón para enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo 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 glomerulonefritis mesangioproliferativa progresiva (Martini *et al.*, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292: F1761-F1770, 2007); un modelo de ratón para asma, sugerido principalmente a través del receptor S1P1 sobre la base de trabajos que usan el agonista SEW2871 del receptor S1P1 (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 116: 2935-2944, 2006); un modelo de ratón para inflamación de las vías respiratorias e inducción de hipersensibilidad bronquial (Sawicka *et al.*, *J. Immunol.*, 171: 6206-6214, 2003); un modelo de ratón para dermatitis atópica (Kohn *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 27: 1392-1396, 2004); un modelo de ratón para lesión por isquemia-reperusión (Kaudel *et al.*, *Transplant. Proc.*, 39: 499-502, 2007); un modelo de ratón para lupus eritematoso sistémico (SLE) (Okazaki *et al.*, *J. Rheumatol.*, 29: 707-716, 2002; Herzinger *et al.*, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8: 329-336, 2007); modelos de rata para 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 uveítis autoinmune (Kurose *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 70: 7-15, 2000); modelos de ratón para 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 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 reacción inflamatoria cerebral después de lesión cerebral traumática (TBI) (Zhang *et al.*, *J. Cell. Mol. Med.*, 11: 307-314, 2007); y modelos de ratón para enfermedad arterial coronaria injertado y enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD) (Hwang *et al.*, *Circulation*, 100: 1322-1329, 1999; Taylor *et al.*, *Blood*, 110: 3480-3488, 2007). Algunos resultados *in vitro* sugieren que FTY720 puede tener eficacia terapéutica para enfermedades inflamatorias relacionadas con β -amiloides incluyendo enfermedad de Alzheimer (Kaneider *et al.*, *FASEB J.*, 18: 309-311, 2004). Se ha informado que KRP-203, un agonista del receptor S1P que tiene actividad agonista en el receptor S1P1, tiene eficacia terapéutica en un modelo de rata para miocarditis autoinmune (Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361: 621-628, 2007). Usando el agonista SEW2871 del receptor S1P1, se ha mostrado que el agonismo de algunos receptores S1P1 endoteliales evita interacciones de monocitos/endoteliales proinflamatorias en el endotelio vascular diabético de tipo I (Whetzel *et al.*, *Circ. Res.*, 99: 731-739, 2006) y protege la báscula tú la frente interacciones de monocitos/endoteliales mediadas por TNF α (Bolick *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25: 976-981, 2005).

Además, se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) en ratas y ratones, un modelo para 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 encontrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para la esclerosis múltiple en ensayos clínicos. En ensayos clínicos en Fase II a la recaída/remisión de la esclerosis múltiple, se encontró que FTY720 reducía el número de lesiones detectadas por formación de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI) y la actividad de la enfermedad clínica en pacientes con 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). En la actualidad, el FTY720 está en estudios en Fase III de remisión-recaída de la esclerosis múltiple (Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115: 84-105, 2007; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16: 283-289, 2007; Dev *et al.*, *Pharmacology and Therapeutics*, 117: 77-93, 2008).

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

Se ha informado que FTY720 altera la migración de células dendríticas infectadas con *Francisella tularensis* al ganglio linfático del mediastino, reduciendo de este modo la colonización bacteriana del mismo. *Francisella tularensis* se relaciona con tularemia, infección ulceroglandular, infección respiratoria y una enfermedad tifoidea (E.

Bar-Haim *et al.*, PLoS Pathogens, 4(11): el 000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Recientemente también se ha informado que una dosis elevada a corto plazo de FTY720 reducía rápidamente infiltrados oculares en la uveoretinitis autoinmune experimental. Cuando se administra en los estadios iniciales de la inflamación ocular, FTY720 rápidamente evitaba el daño en la retina. Se informó que no solamente editaba la infiltración de órganos diana, sino que también reducía a la infiltración existente (Raveney *et al.*, Arch. Ophthalmol. 126 (10), 1390, 2008).

Se ha informado que el tratamiento con FTY720 aliviaba la osteoporosis inducida por ovariectomía en ratones mediante la reducción del número de osteoclastos maduros unidos a la superficie de hueso. Los datos proporcionaron evidencias de que S1P controlaba el comportamiento migratorio de los precursores de osteoclastos, regulando de forma dinámica la homeostasis mineral del hueso (Ishii *et al.*, Nature, publicación anticipada en línea, 8 de febrero de 2009, doi:10.1038/nature07713).

El agonismo del receptor S1P1 se ha visto implicado en el aumento de la supervivencia de células precursoras de oligodendrocitos. La supervivencia de células precursoras de oligodendrocitos es un componente necesario del proceso de remielinización. Se considera que la remielinización de las lesiones por esclerosis múltiple estimula la recuperación de recaídas clínicas. (Miron *et al.*, Ann. Neurol., 63: 61-71, 2008; Coelho *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 323: 626-635, 2007; Dev *et al.*, Pharmacology and Therapeutics, 117: 77-93, 2008). Mayo su inicial también se ha mostrado que el receptor S1P1 desempeña un papel en la mitogénesis celular de precursores de oligodendrocitos 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 neuronales cells hacia zonas con lesión del sistema nervioso central (CNS), incluyendo en un modelo de rata de lesión de la médula espinal (Kimura *et al.*, Stem Cells, 25: 115-124, 2007).

El agonismo del receptor S1P1 se ha relacionado con la inhibición de la proliferación de queratinocitos (Sauer *et al.*, J. Biol. Chem., 279: 38471-38479, 2004), coherente con informes de que S1P inhibe la proliferación de queratinocitos (Kim *et al.*, Cell Signal, 16: 89-95, 2004). La hiperproliferación de queratinocitos en la entrada al folículo piloso, que a continuación se puede llegar a bloquear, una inflamación asociada son factores patogenéticos significativos del acné (Koreck *et al.*, Dermatology, 206: 96-105, 2003; Webster, Cutis, 76: 4-7, 2005).

Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en la inhibición de la angiogénesis patológica, de modo que se puede producir como tal en el desarrollo tumoral. Se cree que la inhibición de la angiogénesis por FTY720 está relacionada con 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 FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir el crecimiento de un tumor primario y con metástasis en un modelo de ratón de melanoma (LaMontagne *et al.*, Cancer Res., 66: 221-231, 2006). Se ha informado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de ratón para carcinoma hepatocelular metastásico (Lee *et al.*, Clin. Cancer Res., 11: 84588466, 2005).

Se ha informado que la administración oral de FTY720 a ratones bloqueaba de forma potente la permeabilidad vascular inducida por VEGF, un proceso importante asociado a angiogénesis, inflamación y afecciones patológicas tales como sepsis, hipoxia, y crecimiento de tumores sólidos (T Sanchez *et al.*, J. Biol. Chem., 278 (47), 47281-47290, 2003).

La ciclosporina A y FK506 (inhibidores de calcineurina) son fármacos usados para prevenir el rechazo de órganos trasplantados. Aunque son eficaces para retrasar o suprimir el rechazo a trasplante, se sabe que algunos inmunosupresores clásicos tales como ciclosporina A y FK506 causan varios efectos secundarios no deseados incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad de linfocitos β y malestar gastrointestinal. Existe una necesidad no satisfecha en el trasplante de órganos de un agente inmunosupresor sin estos efectos secundarios que sea eficaz como una monoterapia o en combinación con un agente inmunosupresor clásico para inhibir la migración de, por ejemplo, linfocitos T reactivos a aloantígeno con respecto al tejido injertado, prolongando de ese modo la supervivencia del injerto.

Se ha mostrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en el rechazo a trasplante tanto como una monoterapia como en combinación sinérgica con un agente inmunosupresor clásico, incluyendo ciclosporina A, FK506 y RAD (un inhibidor de mTOR). Se ha mostrado que, independientemente de los agentes inmunosupresores clásicos, ciclosporina A, FK506 y RAD, el FTY720 tiene eficacia para prolongar la supervivencia del injerto sin inducir inmunosupresión general, y se cree que esta diferencia en la acción del fármaco es relevante para la sinergia observada 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 de agonismo del receptor S1P1 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en modelos de aloinjerto de piel en ratón y 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 FTY720 tiene eficacia terapéutica para

prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto cardiaco en rata (Suzuki *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 4: 252-255, 1996). Se ha informado que FTY720 actúa de forma sinérgica con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto en piel de rata (Yanagawa *et al.*, *J. Immunol.*, 160: 5493-5499, 1998), para que actúe de forma sinérgica con la ciclosporina A y con FK506 para prolongar la supervivencia del aloinjerto cardiaco en rata, y para que actúe de forma sinérgica con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto renal canino y la supervivencia del aloinjerto renal en mono (Chiba *et al.*, *Cell Mol. Biol.*, 3: 11-19, 2006). Se ha informado que KRP-203, un agonista del receptor S1P tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto de piel en rata y tanto como monoterapia como en combinación sinérgica con ciclosporina A en un modelo de aloinjerto cardiaco en rata (Shimizu *et al.*, *Circulation*, 111: 222-229, 2005). También se ha informado que KRP-203 tiene eficacia terapéutica en combinación con el micofenolato mofetilo (MMF; un profármaco para el que el metabolito activo es el ácido micofenólico, un inhibidor de la biosíntesis de purina) para prolongar la supervivencia del aloinjerto tanto en un modelo de aloinjerto renal en trata como en un modelo de aloinjerto cardiaco en 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, AUY954, en combinación con una dosis subterapéutica de RAD001 (Certican/Everolimus, un inhibidor de mTOR) puede prolongar la supervivencia del aloinjerto cardiaco en rata (Pan *et al.*, *Chemistry & Biology*, 13: 1227-1234, 2006). En un modelo de aloinjerto de intestino delgado en rata, se ha informado que FTY720 actúa de forma sinérgica 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 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 que usa células de islotes humanos para poner en evidencia ningún efecto perjudicial en la función de los islotes humanos (Truong *et al.*, *American Journal of Transplantation*, 7: 2031-2038, 2007).

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

Se ha informado que FTY720 altera el inicio de la hipersensibilidad por contacto en murino (CHS). La transferencia adoptiva de células de ganglios linfáticos inmunizadas de ratones tratados con FTY720 durante la fase de sensibilización fue virtualmente incapaz de inducir respuesta de CHS en 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), miastenia gravis autoinmune experimental (EAMG) en ratones C57BL/6 (T. Kohono *et al.*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28 (4), 736-739, 2005).

En una realización, la presente invención incluye compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen selectividad con respecto al receptor S1P3. El receptor S1P3, y no el receptor S1P1, se ha visto directamente implicado en bradicardia (Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279: 13839-13848, 2004). Un agonista del receptor S1P1 selectivo con respecto al menos el receptor S1P3 presenta ventajas con respecto a terapias actuales debido a una ampliación de la ventana terapéutica, lo que permite una tolerabilidad mejor con dosificación más elevada y de este modo aumento de la eficacia como terapia. La presente invención incluye compuestos que son agonistas del receptor S1P1 y que no presentan actividad o sustancialmente ninguna actividad para bradicardia.

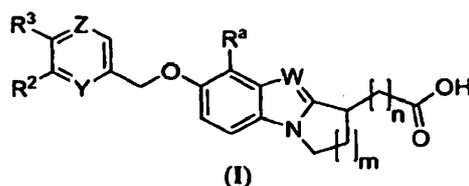
Algunos agonistas del receptor S1P1 son útiles para tratar de prevenir afecciones en las que la supresión del sistema inmunológico o agonismo del receptor S1P1 está en orden, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo a trasplante, enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos inflamatorios, y afecciones que tengan un defecto subyacente en la integridad es claro que se relacionen con la angiogénesis tal como puede ser un defecto patológico.

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

La mención de cualquier referencia a través de la presente solicitud no se debe interpretar como una admisión de que tal referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

Sumario de la invención

La presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

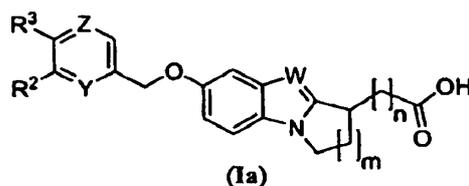


en la que:

- 5 m es 1 o 2;
 n es 1 o 2;
 Y es N o CR¹;
 Z es N o CR⁴;
 W es N o CR⁵;
 10 R^a es H o alquilo C₁-C₆;
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇,
 cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que el alquilo
 C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y
 15 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇,
 haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

20



en la que:

- 25 m es 1 o 2;
 n es 1 o 2;
 Y es N o CR¹;
 Z es N o CR⁴;
 W es N o CR⁵;
 30 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆,
 alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇,
 cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que el alquilo
 C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y
 35 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆,
 halógeno y heterociclilo.

La presente invención incluye compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen actividades al menos inmunosupresoras, antiinflamatorias y/o hemostáticas, por ejemplo debido a modulación del tráfico de leucocitos, aislamiento de linfocitos en tejidos linfoides secundarios, y/o aumento de la integridad vascular.

40

Algunos agonistas del receptor S1P1 son útiles para tratar o prevenir afecciones en las que la supresión del sistema inmunológico o agonismo del receptor S1P1 está en orden, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo a trasplante, enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), cáncer, y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que están asociadas a la angiogénesis tales como las que pueden ser patológicas (por ejemplo, como puede ocurrir en inflamación, desarrollo tumoral y aterosclerosis). Las afecciones de este tipo en las que la supresión del sistema inmunológico o agonismo del receptor S1P1 está en orden incluyen enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular, enfermedades y trastornos autoinmunes, enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), rechazo de células agudo o crónico, injertos de tejidos u órganos sólidos, artritis incluyendo artritis psoriática y artritis reumatoide, diabetes incluyendo diabetes de tipo I, enfermedad desmielinizante incluyendo esclerosis múltiple, lesión por isquemia-reperfusión incluyendo lesión por isquemia-reperfusión renal y cardiaca, enfermedad cutánea inflamatoria incluyendo psoriasis, dermatitis atópica y acné, enfermedad cutánea hiperproliferativa incluyendo acné, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, asma, uveítis, miocarditis, alergia, aterosclerosis, inflamación cerebral

55

5 incluyendo enfermedad de Alzheimer y rechazo inflamatorio cerebral después de lesión cerebral traumática, enfermedad del sistema nervioso central incluyendo lesión de la médula espinal o infarto cerebral, angiogénesis patológica incluyendo como puede ocurrir en crecimiento del tumor primario y metastásico, artritis reumatoide, retinopatía diabética y aterosclerosis, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, lesión pulmonar aguda, síndrome de enfermedad respiratoria aguda, sepsis, y similares.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En el presente documento también se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento también se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

20 En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

25 En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno autoinmune en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

30 En el presente documento también se describen métodos para tratar una infección o enfermedad microbiana o vírica en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

35 En el presente documento también se describen métodos para tratar cáncer en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento también se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo, en el que el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión del miocardio, y acné.

45 En el presente documento también se describen métodos para tratar un trastorno en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo, en el que el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, y acné.

50 En el presente documento también se describen métodos para tratar psoriasis en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

55 En el presente documento también se describen métodos para tratar artritis reumatoide en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

60 En el presente documento también se describen métodos para tratar enfermedad de Crohn en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento también se describen métodos para tratar rechazo a trasplante en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para tratar esclerosis múltiple en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento también se describen métodos para tratar lupus eritematoso sistémico en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

10 En el presente documento también se describen métodos para tratar colitis ulcerosa en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento también se describen métodos para tratar diabetes de tipo I en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

20 En el presente documento también se describen métodos para tratar nefropatía hipertensiva en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento también se describen métodos para tratar glomeruloesclerosis, en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

25 En el presente documento también se describen métodos para tratar lesión por isquemia-reperfusión del miocardio en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

30 En el presente documento también se describen métodos para tratar acné en un individuo que comprende administrar al individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

40 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación 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 a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión del miocardio, y acné.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune.

50 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección o enfermedad microbiana o vírica.

55 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

60 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación 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 a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, y acné.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis.

65 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide.

- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad de Crohn.
- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de rechazo a trasplante.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple.
- 10 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de colitis ulcerosa.
- 15 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes de tipo I.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de nefropatía hipertensiva.
- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de glomeruloesclerosis.
- 25 Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de lesión por isquemia-reperusión del miocardio.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de acné.
- 30 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del puerto humano animal mediante terapia.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención 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 a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperusión del miocardio, y acné.
- 35 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.
- 40 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por linfocitos.
- 45 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmune.
- 50 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de una infección o enfermedad microbiana o vírica.
- 55 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de cáncer.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención 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 a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, y acné.
- 60 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de psoriasis.
- 65

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de artritis reumatoide.

5 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de enfermedad de Crohn.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de rechazo a trasplante.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de colitis ulcerosa.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de diabetes de tipo I.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de nefropatía hipertensiva.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de glomeruloesclerosis.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de lesión por isquemia-reperusión del miocardio.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de acné.

35 Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición que comprende una mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

40 **Breve descripción de los dibujos**

La **figura 1** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I), por tratamiento de 5-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo con acrilato de butilo y la posterior descarboxilación, seguido de olefinación, conversión del grupo bromo en un grupo hidroxilo y reducción del doble enlace.

45 La **figura 2** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I), por tratamiento de 5-(benciloxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo con acrilato de butilo y la posterior descarboxilación seguido de olefinación y reducción/desprotección.

50 La **figura 3** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I), por alquilación de 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, seguido de *N*-arilación, reducción/desprotección y ciclación.

55 La **figura 4** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivado de ácido tricíclico, a través de acoplamiento de los haluros de aril metilo o alcoholes con derivados de 2,3-dihidro-1H-pirrolo acetato. La posterior desprotección y/o la halogenación proporcionan compuestos de Fórmula (I).

La **figura 5** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de ácido tricíclico, a través de yodación de derivados de éster tricíclico. La posterior reacción de acoplamiento catalizado con metal y la desprotección proporcionan compuestos de Fórmula (I).

60 La **figura 6** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia), por tratamiento de 5-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo con acrilato de butilo y la posterior descarboxilación, seguido de olefinación, conversión del grupo bromo en un grupo hidroxilo y reducción del doble enlace.

65 La **figura 7** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia), por tratamiento de 5-(benciloxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo con acrilato de butilo y la posterior descarboxilación,

seguido de olefinación y reducción/desprotección.

La **figura 8** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de 2-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-3-il)acetato, como intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia), por alquilación de 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo seguido de *N*-arilación, reducción/desprotección y ciclación.

La **figura 9** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de ácido tricíclico, a través de acoplamiento de haluros de aril metilo o alcoholes con derivados de 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo acetato. La posterior desprotección y/o halogenación proporcionan compuestos de Fórmula (Ia).

La **figura 10** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados de ácido tricíclico, a través de yodación de derivados de éster tricíclico. La posterior reacción de acoplamiento catalizada por metal y la desprotección proporcionan compuestos de Fórmula (Ia).

La **figura 11** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del Compuesto 2 para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratones en comparación con el vehículo.

La **figura 12** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del 1^{er} enantiómero del Compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 por HPLC, con un tiempo de retención de 15 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.3) para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratas en comparación con el vehículo.

La **figura 13** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del 2^o enantiómero del Compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 por HPLC, con un tiempo de retención de 18 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.3) para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratas en comparación con el vehículo.

La **figura 14** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad de tres dosis diferentes del 2^o enantiómero del Compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 por HPLC, con un tiempo de retención de 18 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.3) para reducir el diámetro medio del tobillo en ratas en comparación con el vehículo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Para mayor claridad y coherencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo de todo este documento de patente.

El término "**agonista**" pretende indicar un resto que interactúa con y activa un receptor acoplado a la proteína G, tal como el receptor S1P1 receptor, a que se puede iniciar de este modo una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, un agonista activa una respuesta intracelular después de unión al receptor, o potencia la unión a GTP a una membrana. En ciertas realizaciones, un agonista de la invención es un agonista del receptor S1P1 que es capaz de facilitar la internalización sostenida del receptor S1P1 (véase por ejemplo, Matloubian *et al.*, Nature, 427, 355, 2004).

El término "**antagonista**" pretende indicar un resto que se une de forma competitiva al receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y de ese modo puede inhibir las respuestas intracelulares por un agonista o agonista parcial. Un antagonista no disminuye la respuesta intracelular del valor inicial en ausencia de un agonista o agonista parcial.

El término "**hidrato**", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de la invención, o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermolecular no covalentes.

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

La expresión "**con necesidad de tratamiento**" y la expresión "**con necesidad del mismo**" cuando se refieren al tratamiento se usan de forma indistinta para hacer referencia a un criterio realizado por un profesional de la salud (por ejemplo, médico, enfermera, practicante de enfermería, etc.), en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que un individuo o animal requiere o se beneficiará del tratamiento. Este criterio se realiza basándose en diversos factores que están en el ámbito de la experiencia de un profesional de la salud, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o llegará a estar enfermo, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que se puede tratar con los compuestos de la invención. Por consiguiente, los compuestos de la invención se pueden usar de una manera protectora o preventiva, o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

El término "**individuo**" pretende indicar cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacuno, ovejas, caballos, o primates y lo más preferentemente seres humanos.

5 El término "**agonista inverso**" pretende indicar un resto que se une a la forma endógena del receptor o a la forma del receptor activada de forma constitutiva y que inhibe la respuesta intracelular del valor inicial iniciada por la forma activa del receptor bajo el nivel de base normal de actividad que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial, o disminuye la unión de GTP a una membrana. En algunas realizaciones, la respuesta intracelular del valor inicial se inhibe en presencia del agonista inversa en al menos un 30 %. En algunas realizaciones, la respuesta a intracelular del valor inicial se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 50 %. En algunas realizaciones, la respuesta intracelular del valor inicial se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 75 %, en comparación con la respuesta del valor inicial en ausencia del agonista inverso.

15 La expresión "**modular o que modula**" pretende indicar un aumento o disminución de la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula en particular.

20 La expresión "**composición farmacéutica**" pretende indicar una composición que comprende al menos un principio activo; que incluye, pero no se limita a, sales, solvatos, e hidratos de compuestos de la presente invención, por lo que la composición es susceptible de investigación para un resultado eficaz, específico en un mamífero (por ejemplo, pero no limitado a, un ser humano). Los expertos habituales en la materia entenderán y observarán las técnicas apropiadas para determinar si un principio activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto en la materia.

25 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" pretende indicar la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro experto en salud, profesional de la salud o por un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

- 30 (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 todavía no experimentan y presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (2) Inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y
- 35 (3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

40 El término "**alcoxi C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo C₁-C₆, como se define en el presente documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son de 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, y similares.

45 El término "**alquilo C₁-C₆**" pretende indicar un radical carbono lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 carbonos. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutilo [es decir, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-hexilo, y similares.

50 El término "**alquilamino C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo unido a un radical -NH- en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que se describe en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, isobutilamino, *terc*-butilamino, y similares.

55 El término "**alquilsulfonilo C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo C₁-C₆ radical unido al azufre de un radical sulfona que tiene la fórmula: -S(O)₂-, en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, y similares.

60 El término "**alquiltio C₁-C₆**" pretende indicar un radical alquilo C₁-C₆ unido a un átomo de azufre (es decir, -S-), en el que el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo (es decir, CH₃S-), etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, *t*-butilsulfanilo, y similares.

El término "**carboxamida**" pretende indicar el grupo -CONH₂.

El término "**ciano**" pretende indicar el grupo -CN.

5 El término "**cicloalcoxi C₃-C₇**" pretende indicar un radical anular saturado que contiene de 3 a 7 carbonos directamente unidos a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos incluyen ciclopropil-O-, ciclobutil-O-, ciclopentil-O-, ciclohexil-O-, y similares.

10 El término "**cicloalquilo C₃-C₇**" pretende indicar un radical anular saturado que contiene de 3 a 7 carbonos. Algunas realizaciones contienen de 3 a 6 carbonos. Algunas realizaciones contienen de 3 a 5 carbonos. Algunas realizaciones contienen de 5 a 7 carbonos. Algunas realizaciones contienen de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

15 El término "**haloalcoxi C₁-C₆**" pretende indicar un haloalquilo C₁-C₆, como se define en el presente documento, que está directamente unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, y similares.

20 El término "**haloalquilo C₁-C₆**" pretende indicar un grupo alquilo C₁-C₆, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con entre un halógeno hasta completamente sustituido, en el que un haloalquilo C₁-C₆ completamente sustituido puede representarse por la fórmula C_zL_{2z+1}, en la que L es un halógeno y "z" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando está presente más de un halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor. Algunas realizaciones son de 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares.

25 El término "**halógeno**" o "**halo**" pretende indicar un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

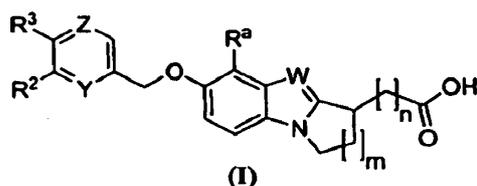
30 El término "**heteroarilo**" pretende indicar un sistema anular aromático que contiene de 5 a 14 átomos aromáticos en el anillo que pueden ser un único anillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados, en el que al menos un átomo en el anillo aromático es un heteroátomo seleccionado, por ejemplo, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S, y N, en el que el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄. Algunas realizaciones contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, por ejemplo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, y similares. Algunas realizaciones contienen de 8 a 14 átomos en el anillo, por ejemplo, quinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofurano, y similares.

40 El término "**heterocíclico**" o "**heterociclilo**" pretende indicar un anillo no aromático que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo en el que uno, dos o tres átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados entre, por ejemplo, el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂, y NH, en el que el N está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con acilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄. En algunas realizaciones, los átomos de carbono en el anillo están opcionalmente sustituidos con oxo, formando de esta manera un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, los átomos de azufre en el anillo están opcionalmente sustituidos con átomos oxo, formando de esta manera un grupo tiocarbonilo. El grupo heterocíclico puede estar fijado/unido a cualquier átomo del anillo disponible, por ejemplo, carbono del anillo, nitrógeno del anillo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolín-2-ilo, morfolín-3-ilo, morfolín-4-ilo, piperzín-1-ilo, piperzín-2-ilo, piperzín-3-ilo, piperzín-4-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, tiomorfolín-4-ilo, [1,4]oxazepán-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolín-4-ilo, azepán-1-ilo, azepán-2-ilo, azepán-3-ilo, azepán-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, y similares.

55 **COMPUESTOS DE LA INVENCION:**

Un aspecto de la presente invención pertenece a ciertos compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

60

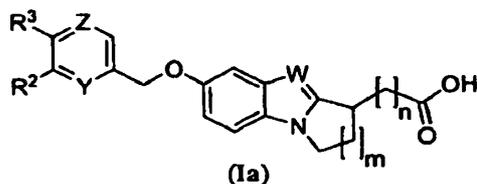


en la que:

- 5 m, n, R^a, R², R³, W, Y y Z tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anteriormente y a continuación.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

10



en la que:

- 15 m es 1 o 2;
n es 1 o 2;
Y es N o CR¹;
Z es N o CR⁴;
W es N o CR⁵;
- 20 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxí C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxí C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxí C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que el alquilo C₁-C₆ y alcoxí C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y
- 25 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, halógeno y heterociclilo.

Se entiende que la presente invención incluye compuestos, solvatos y/o hidratos de compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, y solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, donde los compuestos son como se describen en el presente documento.

30

Se aprecia que ciertas características la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse junto con una única realización. Por el contrario, también pueden proporcionarse diversas características de la invención, que se describen, para mayor brevedad, en el contexto de una única realización, por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, m, n, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W, Y, Z, etc.) contenidas dentro de las fórmulas química genéricas que se describen en el presente documento, por ejemplo, (por ejemplo, I, Ia, Ic, Ie, Ig, Ii, Ij, Ik, Im, Ila, I Ib, Ilc, Ild, Ile, Ilf, Ilg, Ilh, Ili, etc.) se incluyen específicamente por la presente invención como si cada una de tales combinaciones se describiera explícitamente de forma individual, en cuanto a que dichas combinaciones incluyen compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse para comprobar la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos que se enumeran en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas que se describen en el presente documento, también se incluyen específicamente por la presente invención como si cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se describiera de forma individual y explícita en el presente documento.

45

Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se reemplaza por un sustituyente o grupo distinto de hidrógeno. El sustituyente o grupo distinto de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento está "sustituido", éste puede tener hasta la valencia completa de sustitución, por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 sustituyentes, y similares. De forma análoga, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitido por el grupo. Además,

55

cuando un grupo está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

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

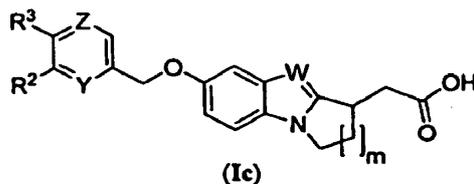
10 Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que aparecen en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

15 Se entiende y se aprecia que los compuestos de Fórmula (I) e (Ia), y las fórmulas relacionadas con los mismos, pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros y/o diastereómeros. La invención se entiende que se extiende a e incluye todos estos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, racematos. Se entiende que la Fórmula (I) e (Ia), y las fórmulas usadas a lo largo de toda esta divulgación, pretenden representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

20 La variable "n"

En algunas realizaciones, n es 1.

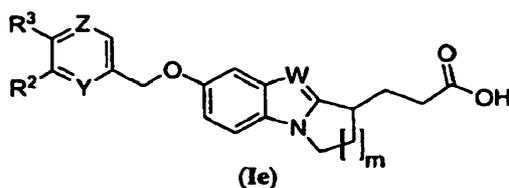
25 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ic) como se ilustra a continuación:



30 en la que cada variable en la Fórmula (Ic) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

En algunas realizaciones, n es 2.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ie) como se ilustra a continuación:

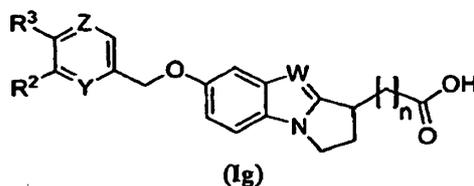


40 en la que cada variable en la Fórmula (Ie) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

La variable "m"

En algunas realizaciones, m es 1.

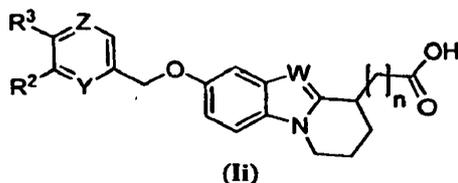
45 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ig) como se ilustra a continuación:



en la que cada variable en la Fórmula (Ig) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

5 En algunas realizaciones, m es 2.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (Ii) como se ilustra a continuación:



10 en la que cada variable en la Fórmula (Ii) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

15 **Las variables Y, Z y W**

En algunas realizaciones, Y es N o CR¹, Z es N o CR⁴, y W es N o CR⁵.

20 En algunas realizaciones, Y es N, Z es N, y W es N.

En algunas realizaciones, Y es N, Z es N, y W es CR⁵.

En algunas realizaciones, Y es N, Z es CR⁴, y W es N.

25 En algunas realizaciones, Y es CR¹, Z es N, y W es N.

En algunas realizaciones, Y es N, Z es CR⁴, y W es CR⁵.

30 En algunas realizaciones, Y es CR¹, Z es N, y W es CR⁵.

En algunas realizaciones, Y es CR¹, Z es CR⁴, y W es N.

En algunas realizaciones, Y es CR¹, Z es CR⁴, y W es CR⁵.

35 En algunas realizaciones, Y es N.

En algunas realizaciones, Y es CR¹.

40 En algunas realizaciones, Z es N.

En algunas realizaciones, Z es CR⁴.

En algunas realizaciones, W es N.

45 En algunas realizaciones, W es CR⁵.

El grupo R^a

50 En algunas realizaciones, R^a es H o alquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R^a es H o metilo.

En algunas realizaciones, R^a es H.

55 **El grupo R¹**

60 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

En algunas realizaciones, R¹ es H o haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R¹ es H o trifluorometilo.

5 En algunas realizaciones, R¹ es H.

En algunas realizaciones, R¹ es trifluorometilo.

El grupo R²

10 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

15 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.

20 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, haloalcoxi C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciano, etoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

25 En algunas realizaciones, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R² es ciano.

En algunas realizaciones, R² es trifluorometoxi.

30 En algunas realizaciones, R² es trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R² es cloro.

35 En algunas realizaciones, R² es etoxi.

El grupo R³

40 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

45 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno y heteroarilo, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

50 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆ y halógeno, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

55 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, carboxamida, ciano, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiloxi, ciclopentilo, ciclopropilmetoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, etoxi, fluorometoxi, isobutilo, isopropoxi, metoxi, metilsulfonilo, pirazolilo y trifluorometilo.

60 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, carboxamida, ciano, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiloxi, ciclopentilo, ciclopropilmetoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, etoxi, fluorometoxi, isobutilo, isopropoxi, metoxi y metilsulfonilo.

65 En algunas realizaciones, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi.

En algunas realizaciones, R³ es H.

En algunas realizaciones, R³ es cloro.

5 En algunas realizaciones, R³ es carboxamida.

En algunas realizaciones, R³ es ciano.

10 En algunas realizaciones, R³ es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R³ es ciclohexilmetilo.

En algunas realizaciones, R³ es ciclopentiloxi.

15 En algunas realizaciones, R³ es ciclopentilo.

En algunas realizaciones, R³ es ciclopropilmetoxi.

20 En algunas realizaciones, R³ es 1,3-difluoropropan-2-iloxi.

En algunas realizaciones, R³ es etoxi.

En algunas realizaciones, R³ es fluorometoxi.

25 En algunas realizaciones, R³ es isobutilo.

En algunas realizaciones, R³ es isopropoxi.

En algunas realizaciones, R³ es metoxi.

30 En algunas realizaciones, R³ es metilsulfonilo.

En algunas realizaciones, R³ es trifluorometilo.

35 En algunas realizaciones, R³ es pirazolilo.

El grupo R⁴

40 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en las que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.

45 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

50 En algunas realizaciones, R⁴ es H o ciano.

En algunas realizaciones, R⁴ es H.

En algunas realizaciones, R⁴ es ciano.

El grupo R⁵

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo.

60 En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno y heteroarilo.

65

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y halógeno.

5 En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, etilo, flúor, yodo, metilo, metilsulfonilo y piridin-2-ilo.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.

10 En algunas realizaciones, R⁵ es H.

En algunas realizaciones, R⁵ es bromo.

En algunas realizaciones, R⁵ es cloro.

15 En algunas realizaciones, R⁵ es ciclobutilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones, R⁵ es etilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es flúor.

En algunas realizaciones, R⁵ es yodo.

25 En algunas realizaciones, R⁵ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁵ es metilsulfonilo.

30 En algunas realizaciones, R⁵ es piridin-2-ilo.

Ciertas combinaciones

35 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

Y es N o CR¹;

40 Z es N o CR⁴;

W es N o CR⁵;

R¹ es H;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, haloalcoxi C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇;

45 R⁴ es H o ciano; y

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

50 m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

Y es N o CR¹;

Z es N o CR⁴;

55 W es N o CR⁵;

R¹ es H;

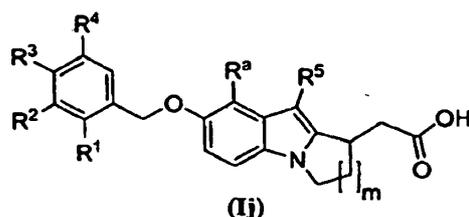
R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi;

R⁴ es H o ciano; y

60 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.

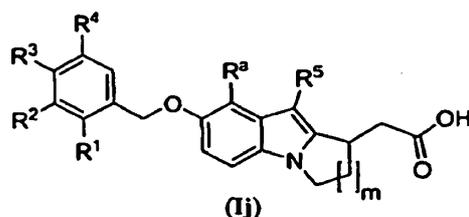
Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ij) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

- 5 m es 1 o 2;
 R¹ es H o haloalquilo C₁-C₆;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, carboxamida,
 10 ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆ y halógeno, en la que el alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno y heteroarilo.

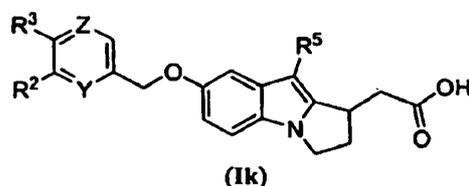
15 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ij) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20 en la que:

- m es 1 o 2;
 R¹ es H o trifluorometilo;
 25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciano, etoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, carboxamida, ciano, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetoxi, 1,3-difluoropropan-2-ilo, etoxi, fluorometoxi, isobutilo, isopropoxi, metoxi y metilsulfonilo;
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y
 30 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, etilo, flúor, yodo, metilo, metilsulfonilo y piridin-2-ilo.

35 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



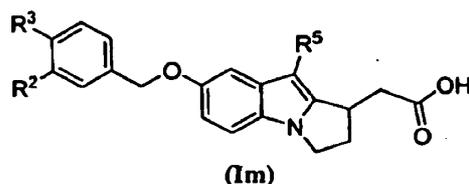
en la que:

- 40 Y es N o CR¹;
 Z es N o CR⁴;
 R¹ es H;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, haloalcoxi C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇;
 45 R⁴ es H o ciano; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 Y es N o CR¹;
 Z es N o CR⁴;
 R¹ es H;
 R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi;
 R⁴ es H o ciano; y
 10 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en la que:

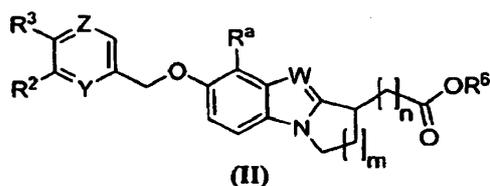
- 20 R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, haloalcoxi C₁-C₆, y haloalquilo C₁-C₆;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos seleccionados entre compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 25 R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi; y
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.

30 **Ésteres y profármacos**

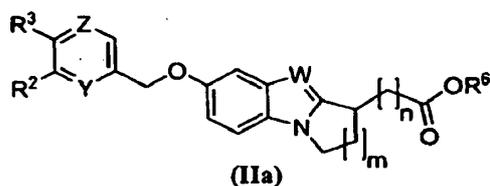
Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II) como intermedios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) y/o profármacos útiles para la administración de compuestos de Fórmula (I):



en la que:

- 40 m, n, R^a, R², R³, Y, Z y W tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anteriormente y a continuación, y R⁶ es alquilo C₁-C₆.

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (IIa) como intermedios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia) y/o profármacos útiles para la administración de compuestos de Fórmula (Ia):



en la que:

m, n, R², R³, Y, Z y W tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anteriormente y a continuación, y R⁶ es alquilo C₁-C₆.

5 Se aprecia que todas las realizaciones descritas en el presente documento, anteriormente y a continuación, que se refieren a las variables comunes compartidas entre los Compuestos de Fórmula (I) y (II) concretamente, m, n, R^a, R², R³, Y, Z y W, se aplican a Compuestos de Fórmula (II) como si se desvelasen cada uno individualmente con la presente con referencia específica a la Fórmula (II).

10 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II).

15 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (IIa).

En algunas realizaciones, R⁶ es etilo.

20 En algunas realizaciones, R⁶ es *terc*-butilo.

Se aprecia que todas las realizaciones descritas en el presente documento, anteriormente y a continuación que se refieren a las variables comunes compartidas entre los Compuestos de Fórmula (Ia) y (IIa) concretamente, m, n, R², R³, Y, Z y W, se aplican a Compuestos de Fórmula (IIa) como si se desvelase individualmente cada uno con la presente con referencia específica a la Fórmula (IIa).

25 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II) como intermedios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I).

30 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (IIa) como intermedios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia).

Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II) como ésteres de compuestos, descritos y mostrados en el presente documento, tales como compuestos en la Tabla A, donde R⁶ es etilo.

35 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (IIa) como ésteres de compuestos, descritos y mostrados en el presente documento, tales como compuestos en la Tabla A, donde R⁶ es etilo.

40 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II) como profármacos útiles para la administración de compuestos de Fórmula (I).

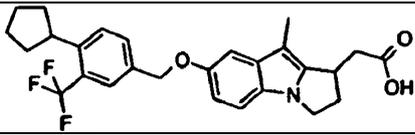
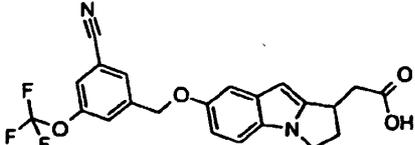
Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (IIa) como profármacos útiles para la administración de compuestos de Fórmula (Ia).

45 Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (II) útiles como profármacos de compuestos de Fórmula (I).

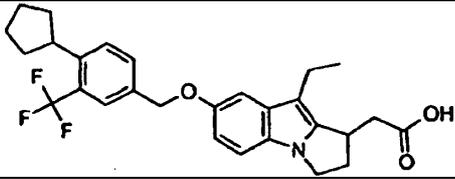
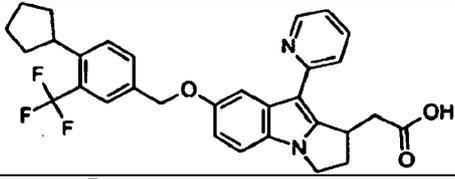
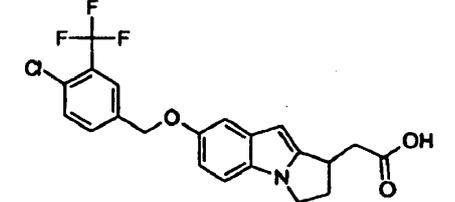
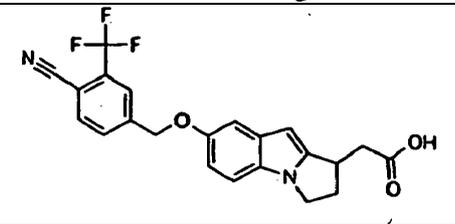
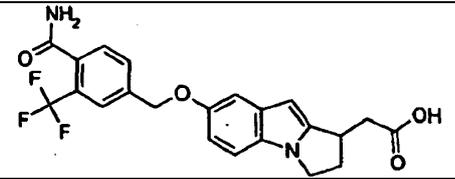
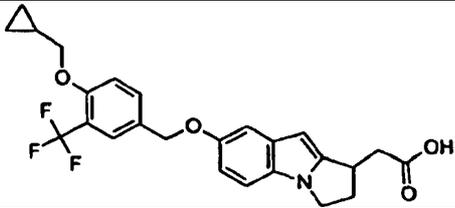
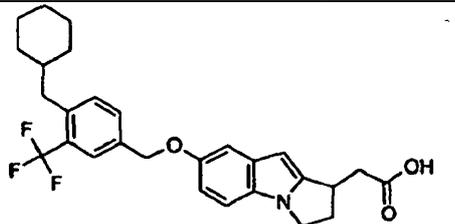
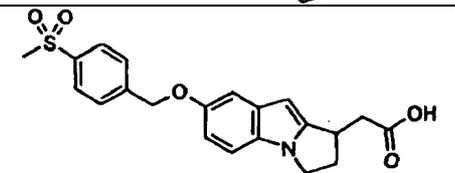
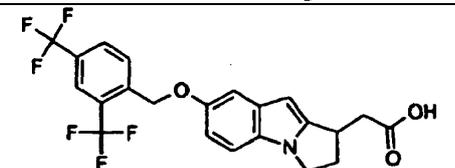
Un aspecto de la presente invención pertenece a compuestos de Fórmula (Ha) útiles como profármacos de compuestos de Fórmula (Ia).

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo mostrado en la Tabla A.

Tabla A

Comp. n.º	Estructura química	Nombre química
1		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrololo[1,2-a] indol-1-il)acético
2		ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[1,2-a] indol-1-il)acético

3		ácido 2-(9-cloro-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
4		ácido 2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
5		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-9-fluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a] indol-1-il)acético
6		ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenxiloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a] indol-1-il)acético
7		ácido 2-(9-bromo-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
8		ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenxiloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
9		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo [1,2-a]indol-1-il)acético
10		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a] indol-1-il)acético
11		ácido 2-(9-ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
12		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
13		ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2-a] indol-1-il)acético
14		ácido 2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[d]pirrolo[1,2-a] imidazol-3-il)acético

15		<p>ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
16		<p>ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
17		<p>ácido 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
18		<p>ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
19		<p>ácido 2-(7-(4-carbamoil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
20		<p>ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
21		<p>ácido 2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
22		<p>ácido 2-(7-(4-(metilsulfonil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>
23		<p>ácido 2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético</p>

24		ácido 2-(7-(4-(1H-pirazol-1-yl)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
25		ácido 2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
26		ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenziloxy)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
27		ácido 2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benziloxy)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético
28		ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
29		ácido 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
30		ácido 2-(9-cloro-7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
31		ácido 2-(7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
32		ácido 2-(9-cloro-7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético
33		ácido 2-(7-(3-ciano-4-metoxibenziloxy)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético

34		ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
35		ácido 2-(7-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
36		ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
37		ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclopentilbenciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
38		ácido 2-(7-(3,4-dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
39		ácido 2-(7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-ilo)enciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
40		ácido 2-(9-cloro-7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-ilo)enciloxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
41		ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
42		ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético
43		ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirroló[1,2-a]indol-1-il)acético

44		ácido 2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético
45		ácido 2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético
46		ácido 2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético
47		ácido 2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético
48		ácido 2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético

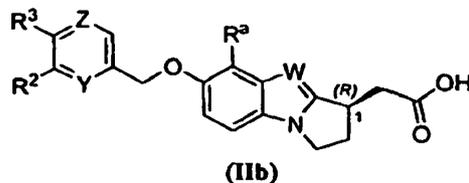
Estereoquímica del carbono del anillo C(1)

5 Los compuestos de la presente invención contienen un sistema tricíclico condensado. Presente en uno de los anillo se encuentra un grupo $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ($n = 1$) o un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ($n = 2$). El carbono del anillo al que el grupo $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ está unido, se refiere en el presente documento al carbono del anillo C(1). Se entiende que la estereoquímica para el carbono del anillo C(1) contenido en el sistema anular tricíclico condensado puede ser *R* o *S*.

10 A. Estereoquímica "R" del carbono del anillo C(1)

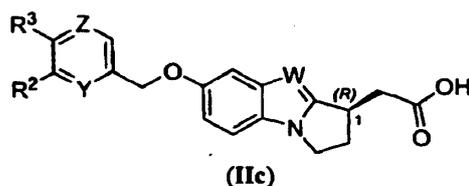
En algunas realizaciones, la estereoquímica para el carbono del anillo C(1) es *R*.

15 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (IIb) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



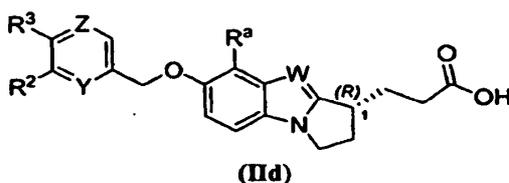
20 en la que cada variable en la Fórmula (IIb) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (IIc) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



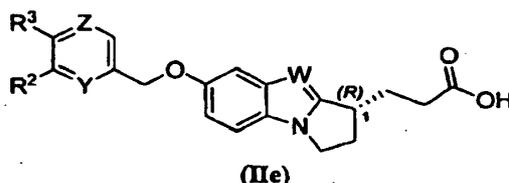
en la que cada variable en la Fórmula (IIc) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

5 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (IIc) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10 en la que cada variable en la Fórmula (IIId) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

15 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (IIe) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20 en la que cada variable en la Fórmula (IIe) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

25 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo: ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(9-cloro-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-fluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(9-bromo-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(9-ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; y ácido (R)-2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acético.

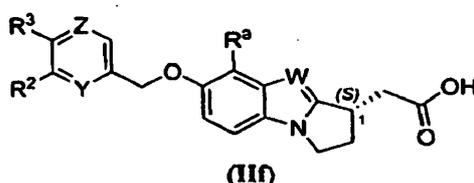
40 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo: ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-carbamoil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-(metilsulfonil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-(1H-pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (R)-2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-

il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(4-metoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-ciano-4-ciclopentilbenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3,4-dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; ácido (*R*)-2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; ácido (*R*)-2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; ácido (*R*)-2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; ácido (*R*)-2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; ácido (*R*)-2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; y ácido (*R*)-2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético.

B. Estereoquímica "S" de carbono del anillo C(1)

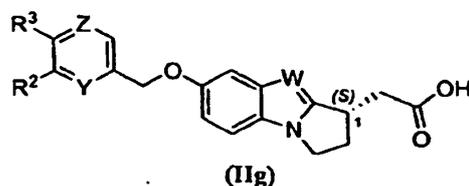
En algunas realizaciones, la estereoquímica para el carbono del anillo C(1) es S.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (II*f*) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



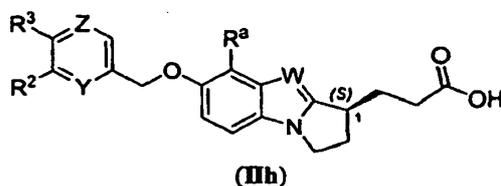
en la que cada variable en la Fórmula (II*f*) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (II*g*) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



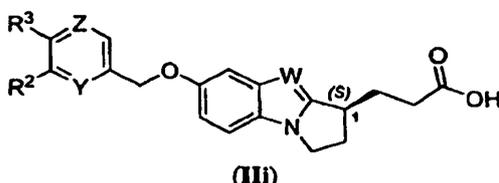
en la que cada variable en la Fórmula (II*g*) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (II*h*) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que cada variable en la Fórmula (IIh) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

5 Algunas realizaciones de la presente invención pertenecen a compuestos de Fórmula (III) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10 en la que cada variable en la Fórmula (III) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, anteriormente y a continuación.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo: ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-fluoro-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-bromo-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético, y ácido (S)-2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrol[1,2-a]imidazol-3-il)acético.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo: ácido (S)-2-(2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-carbamoil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-(metilsulfonil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-(1H-pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(4-ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-7-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-metoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-ciclopentilenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3,4-dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-a]indol-1-il)acético; ácido (S)-2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético; ácido (S)-2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético; ácido (S)-2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético; ácido (S)-2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético; ácido (S)-2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético; ácido y ácido (S)-2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético.

Además, los compuestos individuales y géneros químicos de la presente invención, por ejemplo, aquellos compuestos que se observan en la Tabla A, incluyendo diastereómeros y enantiómeros de los mismos, incluyen todas las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 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 se conocen bien por los profesionales en la técnica.

15 Los compuestos de la Fórmula (Ia) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía publicada pertinentes que se usan por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección puede realizarse mediante procedimientos conocidos generalmente en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

20 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

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

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

30 Las formulaciones se pueden preparar con cualquier método adecuado, por lo general mediante una mezcla uniforme del compuesto o compuestos activos con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y a continuación, si fuera necesario, dar forma a la mezcla resultante en una forma deseada.

35 Algunos excipientes convencionales, tales como agentes de unión, cargas, agentes de humectación aceptables, agentes lubricantes y disgregantes para formación de comprimidos se pueden usar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Algunas preparaciones líquidas para 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 se puede reconstituir con agua otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Algunos aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulgentes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes y saborizantes y colorantes se pueden añadir a las preparaciones líquidas. Algunas formas de dosificación parenteral se pueden preparar por disolución del compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilización con filtro de la solución antes de su carga y cierre hermético en un vial o ampolla apropiados. Estos son simplemente unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

50 Un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. En la técnica se conocen algunos vehículos farmacéuticamente aceptables, fuera de los mencionados en el presente documento; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Y tinción, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)

55 Aunque es posible que, para su uso en la profilaxis o tratamiento, un compuesto de la invención se pueda, en un uso alternativo, administrar como un agente químico sin procesar o puro, es preferente sin embargo presentar el compuesto o principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Por lo tanto, la invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal, solvato, hidrato o privado del mismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más vehículos del mismo y/o ingredientes profilácticos farmacéuticamente aceptables. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudiciales para el receptor de los mismos.

65 Algunas formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches

transdérmicos dispensan un fármaco a una tasa controlada presentando el fármaco para absorción de una manera eficaz con un mínimo de degradación del fármaco. Por lo general, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un adhesivo sensible a la presión individual y una capa protectora extraíble con un revestimiento de liberación. Un experto habitual en la materia entenderá y observará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basándose en las necesidades del experto en la materia.

Los compuestos de la invención, junto con una adyuvante, vehículo o diluyente convencional se puede colocar de este modo en forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de los mismos y en una forma tal que se pueden usar como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales o como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral; en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutánea). Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas de este tipo pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo adecuadas para el intervalo de dosificación diario pretendido a usar.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se prepara preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad en particular del principio activo. Algunos ejemplos de tales unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, granulos o suspensiones, 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 agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetil-celulosa sódica; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también se administra por inyección como una composición en la que, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos se pueden usar como principios activos en composiciones farmacéuticas, de forma específica como murmuradores del receptor S1P1. La expresión "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y pretende indicar un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, en oposición a un "principio inactivo" que por lo general se podría reconocer que no proporciona un beneficio farmacéutico.

La dosis, cuando se usan los compuestos de la presente invención, puede variar dentro de amplios límites y es habitual y conocida para el médico, se va a preparar a medida para las condiciones individuales de cada caso individual. Por ejemplo, depende de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, de la afección del paciente, del compuesto usado o de si se trata de una patología aguda o crónica se trata o si la prophylaxis se realiza o de si los compuestos activos adicionales se administran además de los compuestos de la presente invención. Algunas 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 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 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 y pueden administrar durante el día, especialmente cuando se considera que son necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Descendiendo del individuo y si lo considera apropiado el médico o cuidador del paciente, puede ser necesario desviar las dosis descritas en el presente documento hacia arriba o hacia abajo.

La cantidad de principio activo o de una sal activa, solvato o hidrato derivado del mismo, requerida para su uso en tratamiento variará no solamente con la sal seleccionada en particular, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar y la edad y estado del paciente y en última instancia se realizará de acuerdo con el criterio del médico o clínico. En general, un experto en la técnica entiende cómo extrapolar los datos obtenidos *in vivo* en un sistema de modelo, por lo general un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones simplemente se pueden pasar 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 simplemente se basan en los pesos, sino que más bien incorporan diversos factores. Algunos factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto usado en particular, si se usa un sistema de administración de fármacos, si se está tratando una patología aguda o crónica o si se realiza profilaxis o si los compuestos activos se administran además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con diversos factores, incluyendo los mencionados anteriormente. Por lo tanto, el régimen de dosificación real usado puede variar ampliamente y, por lo tanto, se puede desviar de un régimen de dosificación preferente y un experto en la materia reconocerá que la dosificación y regímenes de dosificación fuera de estos intervalos habituales se pueden someter a ensayo, y cuando sea apropiado, se pueden usar en los métodos que se

describen en el presente documento.

La dosis deseada se puede presentar de forma conveniente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como 2, 3, 4 de más subdosis al día. La subdosis en sí misma se puede dividir, por ejemplo, en una serie de administraciones separadas espaciadas libremente. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes si se considera apropiado, en varias administraciones, por ejemplo 2, 3 o 4 partes. Si fuera apropiado, dependiendo de la conducta del individuo, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, el vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes salobre saborizantes, agentes solubiliza ante, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o materiales de encapsulación.

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

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta a la forma y tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades variables de porcentaje del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede ser de un 0,5 a aproximadamente un 90 por ciento del compuesto activo. Sin embargo, un experto en la materia podría saber cuándo son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Algunos vehículos adecuados para polvos y comprimidos incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que de este modo está en asociación con el mismo. De forma análoga, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar se pueden usar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa de forma homogénea en la misma (por ejemplo, mediante agitación). La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por lo tanto solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen, además del principio activo, vehículos que en la técnica se sabe que son apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por Ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados usados conocidos en la técnica. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, opcionalmente como medio disolvente o de suspensión se usan algunos aceites no volátiles estériles. Para esta finalidad, se puede usar cualquier aceite no volátil insipido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, algunos ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de agentes inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular de este modo para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de volumen pequeño o en recipientes de 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 por aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para constitución en un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos, estéril, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por disolución o suspensión del componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar por dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

5 También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretenden convertir, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubiliza es y similares.

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

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

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

25 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o de múltiples dosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto lo puede conseguir el paciente administrando un volumen apropiado, determinado previamente de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede conseguir por ejemplo por medio de una bomba de pulverización de atomización de dosis medida.

30 La administración al tracto respiratorio también se puede conseguir por medio de una formulación de aerosol en la que el principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran en forma de aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales, por inhalación), esto se puede realizar, por ejemplo, usando un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención en forma de aerosol se pueden preparar mediante métodos bien conocidos para el experto en la materia. Las soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención o una sal, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas, por ejemplo, se pueden emplear usando aditivos habituales (por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados), potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si fuera apropiado, propulsores habituales (por ejemplo, dióxido de carbono, los CFC, tales como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y similares). El aerosol también puede contener de forma conveniente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar mediante la provisión de una válvula de dosificación.

45 En las formulaciones destinadas para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto tendrá por lo general un tamaño de partícula pequeño por ejemplo del orden de 10 micrómetros o inferior. Un tamaño de partícula de este tipo se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, se pueden usar formulaciones adaptadas para proporcionar liberación sostenida del principio activo.

50 Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco (por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP)). De forma conveniente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria (por ejemplo, cápsulas, cartuchos) en cuanto a gelatina o packs de tipo blíster desde los que el polvo se puede administrar por medio de un inhalador.

60 Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En una forma de este tipo, 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 discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos ES viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

65 En algunas realizaciones, las composiciones son comprimidos o cápsulas para administración oral.

En algunas realizaciones, las composiciones son líquidas para administración intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Algunos ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, acético, benzenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, tales como las sales farmacéuticamente aceptables enumerados en Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como los productos directos de síntesis de compuestos. Como alternativa, la base de libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado y la sal aislada por evaporación del disolvente o de otro modo se puede separar la sal y el disolvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales usando métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención se puede convertir en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que se han modificado con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y que cuando se administran en un individuo experimentan biotransformación para dar el compuesto precursor. De este modo, algunos profármacos se pueden considerar compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de una manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque de "profármaco" se usa para facilitar la absorción oral. Una discusión detallada se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1997.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende una mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones que se desvelan en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido tal como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se ha de señalar que cuando se usan agonistas del receptor de S1P1 como principios activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados solamente para su uso en seres humanos, ni tampoco en otros mamíferos no humanos. De hecho, los recientes avances en el área de asistencia sanitaria de animales ordena que esa consideración se tenga en cuenta para el uso de agentes activos, tales como agonistas del receptor S1P1, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociados al receptor S1P1 en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en los animales de granja (por ejemplo, vacas, pollos, pescado, etc.). A los expertos habituales en la materia se les proporciona rápidamente la comprensión de la utilidad de tales compuestos en dichos entornos.

HIDRATOS Y SOLVATOS

Se entiende que cuando se utiliza la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" al referirse a una fórmula particular en el presente documento, pretende incluir solvatos y/o hidratos de compuestos de la fórmula particular, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula particular, así como solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula particular.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como el componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato del mismo. Además, diversos hidratos y solvatos de los compuestos de la invención y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, aparte de los mencionados en el presente documento, se conocen bien por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillery, "Generation of Polymorphs, Hidrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención pertenece a hidratos y solvatos de compuestos de Fórmula (I) e (Ia), o Fórmula (II) e (IIa) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, que pueden aislarse y caracterizarse por métodos conocidos en la técnica, tales como, análisis termogravimétrico (TGA), TGA-espectroscopía de masas, TGA-espectroscopía por infrarrojos, difracción de polvo de rayos X (XRPD), valoración de Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución, y similares. Existen varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos de forma rutinaria. Las compañías de ejemplo que ofrece en estos servicios incluyen Wilmington Pharma Tech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Ámsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

65

OTRAS UTILIDADES

Otro objetivo de la presente invención se refiere a los compuestos radiomarcados de la presente invención que podrían ser útiles no sólo 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 objetivo 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 sin limitación, ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{14}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para los ensayos de marcado y competición del receptor S1P1 *in vitro*, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para las aplicaciones de formación de radioimagen ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, un compuesto encontrado en la Fórmula (I), (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), o (Ili), o el compuesto de la Tabla A, que contiene al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

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 ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el (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 lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo los procedimientos análogos a los desvelados en las figuras 1 a 10 y los ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo sin marcar isotópicamente. Otros métodos de síntesis que son útiles se analizan a continuación. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo más habitual de dichos átomos o el radioisótopo o el isótopo no radiactivo más raro.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y se conocen bien en la técnica. Ciertos métodos de síntesis, por ejemplo, para la incorporación de niveles de actividad de tritio en las moléculas diana, son como se indican a continuación:

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 aldehídos, cetonas, lactonas, 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 aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcado 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 usando yoduro de metilo [^3H]: Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metil [^3H] tratando los precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica [^3H]. Este método permite, en general, una mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos de síntesis para incorporar los niveles de actividad de ^{125}I en moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de 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 usando Na^{125}I . Un procedimiento representativo se indicó por Zhu, G-D. y col. en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I odación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como se indica por Collier, T. L. y col. en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo por ^{125}I : Este método es generalmente un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente intermedio de

tri-alkilestaño usando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, Pd(Ph₃P)₄] o a través de un arilo o heteroarilo de litio, en presencia de un haluro de tri-alkilestaño o de hexaalquildiestañ [por ejemplo, (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]. Un procedimiento representativo se indicó por Le Bas, M.-D. y col. en J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto del receptor S1P1 radiomarcado de Fórmula (I) o (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 (I) o (Ia), o Fórmula (IIa) o (IIa)" con el receptor S1P1. En consecuencia, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto radiomarcado de Fórmula (I) o (Ia), o Fórmula (IIa) o (IIa)" 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 Cl₅₀ menor de aproximadamente 500 μM, en otra realización, el compuesto marcado tiene una Cl₅₀ menor de aproximadamente 100 μM, aún en otras realizaciones, el compuesto marcado tiene una Cl₅₀ menor de aproximadamente 10 μM, en otra realización más, el compuesto marcado tiene una Cl₅₀ menor de aproximadamente 1 μM, y aún en otras realizaciones más, el inhibidor marcado tiene una Cl₅₀ menor de aproximadamente 0,1 μM.

Otros usos de los receptores y los métodos desvelados serán evidentes para los expertos en la materia basándose en, entre otros, una revisión de la presente divulgación.

Como se reconocerá, las etapas de los métodos descritos en el presente documento no necesitan realizarse ningún número determinado de veces o en ninguna secuencia particular. Los objetivos adicionales, las ventajas y las nuevas características de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que pretenden ser ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención.

Las síntesis ilustradas para los compuestos de la presente invención se muestran en las figuras 1 a 10, donde las variables tienen las mismas definiciones que se usan a lo largo de toda la divulgación.

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 AutoNom versión 2.2, 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 técnica.

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) se registraron en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (sonda de cuatro núcleos) o una BBI (inversa de banda ancha) y gradiente z. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) se registraron también en un Bruker Avance-500 equipado con una BBI (inversa de banda ancha) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de disolvente residual usada como referencia. Las abreviaturas de la RMN se usan como se indica a continuación: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, s a = singlete ancho. Se realizaron irradiaciones por microondas usando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). El análisis por cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), la cromatografía preparativa de capa fina (TLC prep.) se formó previamente sobre placas de 1 mm de gel de sílice PK6F 60 A (Whatman) y la cromatografía en columna se realizó sobre una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se hizo a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi. Se usó Celite® 545 para la filtración de paladio.

Especificaciones de la LCMS: 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 de turbo nebulización iónica, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. Resolución del compuesto 6 por separación quiral de fluidos supercríticos (Ejemplo 1.2): Chiral Technologies, Inc (Estados Unidos).

Ejemplo 1.1: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-S-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 2).

Etapas A: Preparación de 7-Bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona.

A una solución de 5-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (30 g, 112 mmol) en tolueno (500 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 9,40 g, 235 mmol). Se observó un desprendimiento de gas vigoroso. La suspensión de color blanco resultante se calentó a 110 °C. Se añadió gota a gota (usando una bomba de jeringa) acrilato de butilo (35,1 ml, 246 mmol) durante 24 h mientras se agitaba vigorosamente a una temperatura interna de 110 °C. Se añadió en una porción más cantidad de acrilato de butilo (10 ml) y la agitación continuó a 110 °C durante 4 h seguido de más cantidad de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 5 g) y acrilato de butilo (10 ml). 4 h más tarde, se añadió acrilato de butilo (6 ml). La agitación se continuó a 110 °C durante un total de 48 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente HCl 2 M (400 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo de color naranja resultante se disolvió en ácido acético (900 ml) y agua (100 ml). La solución de color naranja se calentó a reflujo durante 16 h antes de retirar los disolventes al vacío. Al residuo se le añadió diclorometano (300 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se aclaró dos veces con diclorometano para proporcionar el compuesto del título. LCMS m/z = 250,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,46 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona (0,50 g, 1,999 mmol) en THF (10 ml) se añadió (*tert*-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (1,881 g, 5,00 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,50 g). LCMS m/z = 348 [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de 2-(7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo (300 mg, 0,86 mmol) y acetato potásico (296 mg, 3,02 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (241 mg, 0,95 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (31,5 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (340 mg). LCMS m/z = 396,3 [M+H]⁺.

Etapa D: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 2-(7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo (330 mg, 0,835 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución acuosa 2,0 M de hidróxido sódico (4,17 ml, 8,35 mmol). Después, se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 % en peso, 0,853 ml, 8,35 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 25 min antes de añadir HCl 0,5 M (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (186 mg). LCMS m/z = 286,3 [M+H]⁺.

Etapa E: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Se disolvió 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *tert*-butilo (230 mg, 0,806 mmol) en acetato de etilo (5 ml). Se añadió Pd húmedo Degussa (50 % en peso agua) al 10 %/C (223 mg, 0,105 mmol) y la mezcla se agitó en un reactor de hidrogenación en una atmósfera 95 psi (655 kPa) de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (131 mg). LCMS m/z = 288,3 [M+H]⁺.

Etapa F: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

A una solución enfriada con hielo de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (131 mg, 0,456 mmol), 3-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo (114 mg, 0,524 mmol) y trifenilfosfina (179 mg, 0,684 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota diacen-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (0,135 ml, 0,684 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a 23 °C durante 3 h y después se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (50 mg). LCMS m/z = 487,4 [M+H].

Etapa G: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

A una solución de 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,103 mmol) y tioanisol (0,121 ml, 1,028 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,305 ml, 4,11 mmol). La solución se agitó a 23 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con hexanos y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19 mg). LCMS $m/z = 431,2 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,27-2,36 (m, 1H), 2,68 (dd, $J = 16,6, 8,2$ Hz, 1H), 2,87-2,96 (m, 2H), 3,76 (quintuplete, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

10 **Ejemplo 1.2: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 6).**

Etapas A: Preparación de 7-(Benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ona.

15 Se disolvió 5-(benciloxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (25 g, 85 mmol) en tolueno (125 ml) y se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (7,79 g, 195 mmol). La reacción se agitó durante 50 min y se añadió acrilato de butilo (26,6 ml, 186 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se añadió más cantidad de acrilato de butilo (20 ml). Después de agitar durante 30 min, la solución se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hidruro sódico (4,0 g). La reacción se calentó a 70 °C causando la reacción a reflujo. La fuente de calor se retiró y se añadió acrilato de butilo (15 ml), y el calentamiento a 70 °C se reanudó. Después de 30 min, la fuente de calor se retiró y la reacción se dejó en agitación durante 16 h. Se añadió agua (25 ml) seguido de HCl 1,0 M (250 ml) y HCl 12 M (50 ml). La capa acuosa se retiró y el tolueno se lavó dos veces con agua (100 ml). La capa de tolueno se concentró a presión reducida y el concentrado se recogió en ácido acético (120 ml) y agua (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200 ml). La mezcla acuosa se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa de acetato de etilo se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización en metanol para proporcionar el compuesto del título (8,0 g). LCMS $m/z = 278,2 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,41 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,44-7,49 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *terc*-butilo.

35 Se disolvieron 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ona (3,6 g, 12,98 mmol) y (*terc*-butoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (5,86 g, 15,58 mmol) en tolueno (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido de color blanco adicional. El proceso se repitió para proporcionar el compuesto del título (1,391 g). LCMS $m/z = 376,4 [M+H]^+$.

40 **Etapas C: Preparación de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.**

45 Se disolvió 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de *terc*-butilo (1,391 g, 3,70 mmol) en THF (25 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 % en agua, 217 mg). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de 225 psi (1,55 MPa) de hidrógeno en un reactor de hidrogenación durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(7-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo. El material anterior se recogió en una mezcla de THF (20 ml) y EtOH (20 ml) y se añadió $Pd(OH)_2/C$ (250 mg). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de 200 psi (1,38 MPa) de hidrógeno en un reactor de hidrogenación durante 2 días. Se añadió más cantidad de $Pd(OH)_2/C$ (250 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de 300 psi (2,07 MPa) de hidrógeno en un reactor de hidrogenación durante 24 h. Se añadió de nuevo $Pd(OH)_2/C$ (250 mg) y el recipiente se puso en una atmósfera de 500 psi (3,45 MPa) de hidrógeno en un reactor de hidrogenación durante 24 h. El reactor de hidrogenación se calentó a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió AcOH (5 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de 500 psi (3,45 MPa) de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla del compuesto del título y 2-(7-hidroxi-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título (150 mg) se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se disolvió 2-(7-hidroxi-2,3,9,9a-tetrahidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (600 mg) en tolueno (100 ml) y se añadió Pd/C (1,0 g). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el compuesto del título (250 mg) se aisló en forma de un sólido de color blanco dando como resultado la precipitación durante la concentración del filtrado. LCMS $m/z = 288,3 [M+H]^+$

Etapas D: Preparación de 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

65 Se disolvió 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (461 mg, 1,60 mmol) en DMF (3,0 ml) y se añadieron 5-(clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo (337 mg, 1,60 mmol) y carbonato de cesio (533 mg,

1,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se retiraron y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C. El precipitado se recogió por filtración y se trituró con acetato de etilo al 10 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (462 mg). LCMS $m/z = 461,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 4,78 (septuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se añadió 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (452 mg, 0,981 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (214 mg, 1,767 mmol) en TFA (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El precipitado de color blanco se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (342 mg). LCMS $m/z = 405,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,66 (dd, $J = 16,4, 8,5$ Hz, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,65 (septuplete, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

Resolución del compuesto 6 por HPLC quiral.

Columna: columna ChiralPak AD-H preparativa de fase normal, 5 x 25 cm DI
 Eluyente: CO_2 al 65 %/IPA al 35 %
 Presión: 270 bar (entrada) y 100 bar (escape)
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 400 ml/min
 Temperatura: 25 °C
 Detector: 230 nm
 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 6,7 min; 2^o enantiómero: 9,2 min.

Ejemplo 1.3: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 12).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

Se calentaron 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,563 g, 1,960 mmol), 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (0,515 g, 1,960 mmol) y carbonato de cesio (0,703 g, 2,156 mmol) en DMF (4 ml) a 50 °C durante 16 h en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La mezcla de reacción se filtró por filtración al vacío a través de Celite® y se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), NaCl saturado (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un aceite espeso de color amarillo. Un precipitado, formado mediante la adición de hexanos al aceite, se recogió por filtración, se lavó con hexanos (3 x 20 ml) y se secó (estufa de vacío) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,6273 g). LCMS $m/z = 514,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,57-1,72 (m, 4H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,57 (quintuplete, $J = 7,75$ Hz, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,65, 2,08$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H) 7,68-7,70 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se añadió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,800 g, 1,558 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (0,189 g, 1,558 mmol) en TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con hexanos (3 x 20 ml) y se secó (estufa de vacío) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,595 g). LCMS $m/z = 458,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,53-1,74 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,51-2,69 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,58 (quintuplete, $J = 7,20$ Hz, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 12,27 (s, 1H).

Resolución del compuesto 12 por HPLC quiral.

Columna: columna ChiralPak AD-H preparativa de fase normal, 20 x 250 mm DI, 5 μ m de tamaño de partículas
 Eluyente: Acetonitrilo al 100 %
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 7 ml/min
 Detector: 280 nm
 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 15 min; 2^o enantiómero: 18 min.

Ejemplo 1.4: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 3).

A una solución de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (34 mg, 0,074 mmol) disuelto en DCM (0,500 ml) y enfriado a 0 °C se le añadió NCS (9,92 mg, 0,074 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (2 x 10 ml), se lavó con tiolsulfato sódico pentahidrato (ac.) (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (32 mg). LCMS m/z = 492,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,73 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,36,4,11 Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 2H), 12,35 (s a, 1H).

Ejemplo 1.5: Preparación de ácido 2-(9-Bromo-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 7).

A partir de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético y NBS, de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1.4, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 536,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55-1,71 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,98 (dd, *J* = 16,42, 3,66 Hz, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 12,33 (s a, 1H).

Ejemplo 1.6: Preparación de ácido 2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolol[1,2-a]imidazol-3-il)acético (Compuesto 14).**Etapas A: Preparación de 2-(2-Oxopirrolidin-3-il) acetato de etilo.**

Se disolvió 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 54,0 mmol) en THF (75 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió LDA (1,8 M en THF/heptano, 30,0 ml, 54,0 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (9,02 g, 54,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos combinados se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo parcialmente purificado. Se disolvió 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,72 g, 17,40 mmol) en EtOH (30 ml) y TFA (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadieron 20 ml de TFA. Después de agitar durante 2 h más, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,77 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,81-1,93 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,88 (dd, *J* = 16,4, 3,9 Hz, 1H), 3,31-3,40 (m, 2H), 4,09-4,21 (m, 2H), 5,96 (s a, 1H).

Etapas B: Preparación de 2-(1-(4-(Benciloxi)-2-nitrofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (1,77 g, 10,34 mmol) en DMF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 0,414 g, 10,34 mmol). Después de agitar durante varios min, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió 4-(benciloxi)-1-fluoro-2-nitrobenzoceno (2,56 g, 10,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La reacción se vertió en agua y se acidificó a pH 5 con HCl 1,0 M. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,09 g). LCMS m/z = 399,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,46-2,59 (m, 2H), 2,95 (dd, *J* = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,17 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 5H), 8,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H).

65

Etapa C: Preparación de 2-(1-(2-Amino-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo.

Se recogió 2-(1-(4-(benciloxi)-2-nitrofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (1,09 g, 2,73 mmol) en EtOH y THF (mezcla 1:1, 40 ml) y se añadió Pd/C (500 mg). La reacción se presurizó con hidrógeno (500 psi (3,45 MPa)) en un reactor de bomba y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (752 mg). LCMS $m/z = 279,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,70 (dd, $J = 16,9, 7,7$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 17,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 4,18 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-(6-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(1-(2-amino-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (0,740 g, 2,66 mmol) en AcOH (50 ml), se calentó a 75 °C y se agitó durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en tolueno y se concentró de nuevo. El concentrado de color negro se filtró a través de un lecho de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (666 mg). LCMS $m/z = 261,2$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,63 (dd, $J = 16,4, 8,8$ Hz, 1H), 2,79-2,89 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 2H), 6,61 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 9,11 (s a, 1H).

Etapa E: Preparación de 2-(6-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acetato de etilo (0,1 g, 0,384 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (0,150 g, 0,461 mmol) y 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (0,111 g, 0,423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se calentó a 40 °C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (126 mg). LCMS $m/z = 487,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 16,4, 9,7$ Hz, 1H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz, 1H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,68 (s, 1H).

Etapa F: Preparación de ácido 2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acético.

Se disolvió 2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-il)acetato de etilo (0,109 g, 0,224 mmol) en dioxano (2,5 ml) y se añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,672 ml, 0,672 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se acidificó (pH 2) con HCl 1,0 M. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (103 mg). LCMS $m/z = 459,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,65 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,42-2,53 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,95-3,22 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo 1.7: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-fluoro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 5).

Se disolvió ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (0,051 g, 0,111 mmol) en DCM anhidro (2,0 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió triflato de N-fluoropiridinio (0,029 g, 0,105 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a 25 °C. Después de 5 h a 25 °C, la reacción se enfrió a 0 °C, se añadió más cantidad triflato de N-fluoropiridinio (4 mg, 0,01 mmol) y la reacción se dejó calentar a 25 °C. Después de 5 h, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo oleoso se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida para dar un aceite (0,015 g). El aceite se disolvió en DCM y se co-evaporó con un exceso de hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 476,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,66 (d, $J = 6,69$ Hz, 4H), 1,84 (d, $J = 2,53$ Hz, 2H), 1,94-2,06 (m, 3H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,83 (dd, $J = 8,84, 2,40$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,97, 2,27$ Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 12,31 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral

Columna: Chiralcel IC preparativa de fase normal, 20 x 250 mm DI, 5 µm de tamaño de partícula
 Eluyente: 50:50 de MTBE:Hexano sin ácido trifluoroacético
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 12 ml/minuto
 Detector: 280 nm
 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 12 min; 2^o enantiómero: 16 min

Ejemplo 1.8: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 10).

A partir de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético y 1-yodopirrolidina-2,5-diona, de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1.4, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. LCMS m/z = 584,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,55-1,73 (m, 4H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,77-2,90 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 16,36, 3,35 Hz, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,13-4,23 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,80 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,78, 2,34 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 12,30 (s a, 1H).

Ejemplo 1.9: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 1).**Etapas A: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 0,195 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió 1-yodopirrolidina-2,5-diona (43,8 mg, 0,195 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó continuar a 0 °C durante 30 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua (3 x 10 ml), tiolsulfato sódico pentahidrato (ac.) (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (118 mg). LCMS m/z = 640,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9H), 1,55-1,73 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 15,92, 3,41 Hz, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,078 mmol) en THF (1 ml) en un tubo para microondas cerrado herméticamente de paredes gruesas (0,5-2,0 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadieron cloruro de metilcinc (II) (2,0 M en THF, 0,055 ml, 0,109 mmol) y *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3,60 mg, 7,04 µmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se inactivó con NaHCO₃ saturado y se filtró por filtración al vacío a través de una capa de Celite®. El lecho de Celite® se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (21,1 mg). LCMS m/z = 528,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,41 (dd, *J* = 15,66, 10,11 Hz, 1H), 2,78-2,90 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,99-4,12 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,39 Hz, 1H).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se añadió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (17,5 mg, 0,033 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (4,02 mg, 0,033 mmol) en TFA (1 ml) y se agitaron a 23 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 4 ml de hielo-agua. Se formó un precipitado y se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con *n*-hexano (3 x 5 ml) y se secó (estufa de vacío) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (13 mg). LCMS m/z = 472,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54-1,73 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,69-2,83 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,87-3,96 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,68-

7,77 (m, 2H), 12,33 (s a, 1H).

Ejemplo 1.10: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 9).

5 **EtapA A: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.**

10 A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,078 mmol) en THF (1 ml) en un tubo para microondas cerrado herméticamente de paredes gruesas de 2,0 ml en una atmósfera de N₂ se le añadió bromuro de ciclopropilcinc (II) (solución 0,5 M en THF, 0,219 ml, 0,109 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3,60 mg, 7,04 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se inactivó con NaHCO₃ saturado y se filtró por filtración al vacío a través de Celite®. El Celite® se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (9,2 mg). LCMS m/z = 554,6 [M+H]⁺.

20 **EtapA B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.**

25 Se añadió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (9,2 mg, 0,017 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (2,013 mg, 0,017 mmol) en TFA (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 4 ml de hielo-agua. Se formó un precipitado y se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con *n*-hexano (3 x 5 ml) y se secó (estufa de vacío) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,5 mg). LCMS m/z = 498,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,35-0,43 (m, 1H), 0,55-0,64 (m, 1H), 0,74-0,88 (m, 2H), 1,55-1,78 (m, 5H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 15,92, 3,79 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,97-4,07 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,59, 2,27 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,33 Hz, 1H), 7,67-7,77 (m, 2H), 12,28 (s a, 1H).

35 **Ejemplo 1.11: Preparación de un enantiómero de ácido 2-(9-Cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 8).**

40 Una solución del 1^{er} enantiómero obtenido durante la resolución del Compuesto 6 por HPLC quiral (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 6,7 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.2) (20 mg, 0,049 mmol) en DCM (0,500 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NCS (6,60 mg, 0,049 mmol) y la reacción se dejó continuar a 0 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua (2 x 10 ml), después se lavó con tiosulfato sódico pentahidrato (ac.) (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró por filtración al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un enantiómero del Compuesto 8 en forma de un sólido de color amarillo (16,7 mg). LCMS m/z = 439,8 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (d, *J* = 5,94 Hz, 6H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,29, 4,17 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,76-4,83 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 12,32 (s a, 1H).

50 **Ejemplo 1.12: Preparación de un enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 8).**

55 A partir del 2^o enantiómero obtenido durante la resolución del Compuesto 6 por HPLC quiral (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 9,2 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.2) (20 mg, 0,049 mmol) de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1.11, un enantiómero del Compuesto 8 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z = 439,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,36, 4,11 Hz, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,75-4,83 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,79 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,78, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 12,32 (s a, 1H).

60 **Ejemplo 1.13: Preparación de ácido 2-(9-Ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 11).**

65 **EtapA A: Preparación de 2-(9-Ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.**

Se disolvió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,078 mmol) en THF (1,0 ml) en un tubo para microondas cerrado herméticamente de paredes gruesas (0,5-2,0 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadieron bromuro de ciclobutildinc (II) (0,156 ml, 0,078 mmol) y *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (3,60 mg, 7,04 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se inactivó con NaHCO₃ saturado y se filtró a través de Celite®. Después, el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (17,3 mg). LCMS m/z = 568,8 [M+H]⁺.

10 Etapa B: Preparación de ácido 2-(9-Ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se añadió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxil)-9-ciclobutil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (17,2 mg, 0,031 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (3,76 mg, 0,031 mmol) en TFA (1 ml) y se agitaron a 23 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 4 ml de hielo-agua. El producto precipitó y se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con *n*-hexano (3 x 5 ml) y se secó (estufa de vacío) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,7 mg). LCMS m/z = 512,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53-1,72 (m, 4H), 1,80-1,91 (m, 3H), 1,93-2,04 (m, 3H), 2,17-2,36 (m, 5H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 15,98, 3,98 Hz, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,57-3,69 (m, 2H), 3,90-4,02 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (*d*, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,14 (*d*, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,62 (*d*, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 12,26 (s a, 1H).

25 Ejemplo 1.14: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 13).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

30 A una solución de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (40 mg, 0,139 mmol) y 5-(clorometil)-2-ciclohexilbenzonitrilo (35,8 mg, 0,153 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (54,4 mg, 0,167 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (57,4 mg). LCMS m/z = 485,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24-1,34 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,80 (dd, *J* = 12,88, 1,26 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 10,86 Hz, 4H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 15,73, 8,40 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 15,79, 6,44 Hz, 1H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,99 (t, *J* = 3,09 Hz, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,08 (*d*, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,14 (*d*, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,37 (*d*, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,15, 1,71 Hz, 1H), 7,71 (*d*, *J* = 1,52 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

45 A 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (51,4 mg, 0,106 mmol) se le añadió una solución de DL-cisteína (19,87 mg, 0,159 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua para formar un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (41,8 mg). LCMS m/z = 429,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19-1,31 (m, 1H), 1,32-1,55 (m, 4H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 4H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 12,00, 8,00 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 12,00, 8,00 Hz, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 7,39 Hz, 1H), 3,87-3,99 (m, 1H), 4,02-4,16 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,05 (*d*, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,18 (*d*, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,51 (*d*, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,21, 1,64 Hz, 1H), 7,81 (*d*, *J* = 1,52 Hz, 1H), 12,26 (s a, 1H).

55 Ejemplo 1.15: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 4).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-Isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

60 Se disolvió 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,04 g, 0,139 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (0,045 g, 0,139 mmol) y 4-(clorometil)-1-isobutil-2-(trifluorometil)benceno (0,035 g, 0,139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se filtró a través de Celite®. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título

(58 mg). LCMS m/z = 502,6 [M+H]⁺.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se añadió una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (0,042 g, 0,347 mmol) en TFA (600 µl, 7,79 mmol) a 2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo puro (0,058 g, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se diluyó con hielo y agua causando un sólido de color castaño precipitase. La mezcla acuosa se retiró por decantación del sólido de color castaño y el sólido se aclaró con agua. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (37 mg). LCMS m/z = 446,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,53-2,82 (m, 5H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

Ejemplo 1.16: Preparación de ácido 2-(7-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 17).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,053 g, 0,183 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,0,071 g, 0,219 mmol) seguido de 4-(bromometil)-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (0,050 g, 0,183 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,048 g). LCMS m/z = 480,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 2,21-2,34 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 15,73, 8,40 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 15,79, 6,32 Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,94-4,05 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,79 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A una solución de D,L-cisteína (0,056 g, 0,460 mmol) en TFA (0,9 ml) se le añadió 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,079 g, 0,153 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se vertió en hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS m/z = 424,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14-2,27 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 16,29, 7,96 Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,69-7,81 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,24 (s a, 1H).

Ejemplo 1.17: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 18).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A partir de 4-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzocitrilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.16, Etapa A. LCMS m/z = 471,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 15,73, 8,27 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 15,79, 6,44 Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 8,59, 2,40 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,82-7,87 (m, 1H), 7,91 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.16, Etapa B. LCMS m/z = 415,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15-2,27 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 16,17, 7,96 Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Ejemplo 1.18: Preparación de ácido 2-(7-(4-carbamoyl-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 19).

5 A una solución de ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (15,0 mg, 0,036 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió LiOH 1 M (ac.) (3,0 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. Se añadió HCl 1 M (ac.) hasta un pH = 3. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de un sólido (3,1 mg). LCMS m/z = 433,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,14-2,27 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 16,23, 8,02 Hz, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,04-4,15 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 12,28 (s a, 1H).

Ejemplo 1.19: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 20).

15 **Etapas A: Preparación de 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

20 A partir de 4-(clorometil)-1-(ciclopropilmetoxi)-2-(trifluorometil)benceno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.16, Etapa A. LCMS m/z = 516,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,31-0,38 (m, 2H), 0,52-0,60 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,90-4,02 (m, 3H), 4,04-4,14 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H).

25 **Etapas B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.**

30 A una solución de 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (48,4 mg, 0,094 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron anisol (0,110 ml, 0,939 mmol) y TFA (0,209 ml, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de un sólido (3,8 mg). LCMS m/z = 460,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,29-0,38 (m, 2H), 0,50-0,61 (m, 2H), 1,14-1,28 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,894,03 (m, 3H), 4,04-4,16 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,61-7,72 (m, 2H), 12,27 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral.

40 Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula
Eluyente: IPA al 20 %/hexanos con TFA al 0,1 %
Gradiente: Isocrático
Flujo: 10 ml/min
Detector: 280 nm
45 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 17,1 min; 2^o enantiómero: 18,8 min

Ejemplo 1.20: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 21).

50 **Etapas A: Preparación de 4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.**

55 A una solución agitada de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (238 mg, 1,0 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (51 mg, 0,10 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bromuro de (ciclohexilmetil)cinc (II) (6 ml, 3,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (280 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 301,4, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96-1,06 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,62-1,72 (m, 6H), 2,71 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

60 **Etapas B: Preparación de 4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)fenilmetanol.**

65 A una solución agitada de 4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (280 mg, 0,93 mmol) en dioxano (8 ml) se le añadió borohidruro de litio 2 M en una solución de THF (0,93 ml, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió, se vertió en agua, se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de

NaHCO₃ y agua, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (190 mg) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,96-1,06 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,62-1,72 (m, 6H), 2,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0 y 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

5

Etapas C: Preparación de 4-(Clorometil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(trifluorometil)benceno.

A una solución de 4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)fenilmetanol (0,060 g, 0,220 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,32 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 3 h y se interrumpió con agua a 0 °C. La mezcla se extrajo con hexanos (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,220 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91-1,06 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 3H), 1,61-1,74 (m, 6H), 2,66 (d, *J* = 6,95 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H).

10

15

Etapas D: Preparación de 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A una solución de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,045 g, 0,157 mmol) en DMA (1 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,0,077 g, 0,235 mmol) seguido de 4-(clorometil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(trifluorometil)benceno (0,050 g, 0,172 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,053 g). LCMS *m/z* = 542,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90-1,03 (m, 2H), 1,09-1,19 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,53-1,69 (m, 6H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H).

20

25

Etapas E: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

30

A una solución de 2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,092 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron tioanisol (0,738 mmol) y TFA (1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de un sólido (26,1 mg). LCMS *m/z* = 486,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90-1,04 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 3H), 1,54-1,70 (m, 6H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 16,29, 8,08 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,71 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 12,27 (s a, 1H).

35

40

Ejemplo 1.21: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 22).

Etapas A: Preparación de 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

45

A partir de 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapas B. LCMS *m/z* = 456,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 9H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H).

50

Etapas B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapas C. LCMS *m/z* = 400,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,15-2,27 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 16,23, 8,02 Hz, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7-20 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H), 12,28 (s a, 1H).

55

60

Ejemplo 1.22: Preparación de ácido 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 23).

Etapas A: Preparación de 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

65

A partir de 1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benzeno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa B. LCMS $m/z = 514,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 9H), 2,17-2,25 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,78, 2,34$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,12 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa C. LCMS $m/z = 458,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16-2,27 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,10-8,14 (m, 1H), 12,28 (s a, 1H).

Ejemplo 1.23: Preparación de ácido 2-(7-(4-(1H-Pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 24).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-(1H-Pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A partir de 1-(4-(bromometil)fenil)-1H-pirazol, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa B. LCMS $m/z = 444,4 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 15,73, 8,40$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 15,79, 6,32$ Hz, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,46-6,48 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H), 7,68-7,75 (m, 3H), 7,92 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(1H-Pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(4-(1H-Pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa C. LCMS $m/z = 388,4 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14-2,28 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 16,23, 8,02$ Hz, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,89-4,01 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,51-6,57 (m, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,65, 2,34$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 8,48 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Ejemplo 1.24: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 25).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A partir de 4-(clorometil)-1-(ciclopentiloxi)-2-(trifluorometil)benzeno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa B. LCMS $m/z = 530,3 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 1,53 (s a, 2H), 1,63 (s a, 2H), 1,77-1,97 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 15,79, 8,46$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 15,79, 6,44$ Hz, 1H), 2,79-2,94 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 1H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,06-4,1 (m, 1H), 4,84-4,91 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,84 (dd, $J = 8,72, 2,27$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 8,46, 1,89$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,64$ Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.20, Etapa C. LCMS $m/z = 474,6 [M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54-1,78 (m, 6H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 12,27 (s a, 1H).

Ejemplo 1.25: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 28).

Etapa A: Preparación de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoato de isopropilo.

A una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (14,55 mmol) y carbonato de cesio (43,7 mmol) en DMA (60 ml) se le añadió 2-bromopropano (36,4 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, después se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (13,1 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 1,39 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 4,72 (septuplete, J = 6,06 Hz, 1H), 5,24 (septuplete, J = 6,25 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,26 (s, 0H), 8,15 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,15 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de (4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol.

A una solución enfriada (-78 °C) de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoato (13,1 mmol) en DCM (85 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió mediante una jeringa una solución 2,0 M de LAH (19,0 mmol). La reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua (0,95 ml) y NaOH al 10 % (ac.) (1,90 ml). La mezcla se filtró a través de celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (11,27 mmol). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 4,46 (d, J = 5,81 Hz, 2H), 4,75 (septuplete, J = 6,02 Hz, 1H), 5,20 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H).

Etapa C: Preparación de 4-(Clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno.

A una solución de (4-isopropoxi-3-(trifluorometil)fenil)metanol (11,27 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo (67,7 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con hexanos, se lavó con agua (dos veces), NaHCO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (10,4 mmol). ¹RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 4,75-4,85 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

A una mezcla de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (1,86 mmol) y carbonato de cesio (2,8 mmol) en DMA (7,45 ml) se le añadió 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (1,96 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS m/z = 504,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, J = 5,94 Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,51-2,5 8 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H).

Etapa E: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A una solución de 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,418 g, 0,830 mmol) en dioxanos (10 ml) se le añadió una solución 1,0 M de LiOH (ac., 2,5 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h y se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH 3,0. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (137 mg). LCMS m/z = 448,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, J = 5,94 Hz, 6H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 12,28 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral.

Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula
 Eluyente: IPA al 10 %/hexanos con TFA al 0,1 %
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 12 ml/min
 Detector: 280 nm
 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 29,8 min; 2^o enantiómero: 33,1 min

Ejemplo 1.26: Preparación del 1^{er} enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 29).

A una solución del 1^{er} enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 29,8 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.25) de ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (0,049 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C se le añadió NCS (0,049 mmol). La

reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (dos veces) y tiolsulfato sódico saturado (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z = 482,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,36,4,11 Hz, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,78, 2,34 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 12,35 (s a, 1H).

Ejemplo 1.27: Preparación del 2º enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 29).

A partir del 2º enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 33,1 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.25) de ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS m/z = 482,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,32 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 16,48, 9,66 Hz, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,06 (dd, *J* = 16,48, 4,23 Hz, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 4,69-4,80 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 9,05 (s a, 1H).

Ejemplo 1.28: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 36).

Etapas A: Preparación de 2-(9-yodo-7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,722 g, 1,434 mmol) en DCM (24 ml) a 0 °C se le añadió NIS (1,434 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (dos veces) y tiolsulfato sódico saturado (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS m/z = 630,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 15,92, 3,41 Hz, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 1H), 4,74-4,83 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

A una solución de 2-(9-yodo-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,778 g, 1,236 mmol) en THF (12,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 2 M de dimetilcinc (1,854 ml, 3,71 mmol) seguido de bis(tri-*t*-butilfosfina)Pd(0) (0,057 g, 0,111 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se interrumpió lentamente con NaHCO₃ saturado, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite®. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (dos veces) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,366 g). LCMS m/z = 518,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, *J* = 5,94 Hz, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,73-4,84 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,65, 2,34 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H).

Etapas C: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

A una solución de 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,366 g, 0,707 mmol) en dioxanos se le añadió LiOH ac. (3,0 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M (ac.), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,313 g). LCMS m/z = 462,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, *J* = 5,94 Hz, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 1H), 4,73-4,84 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,22 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 12,26 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral.

Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula
Eluyente: IPA al 10 %/hexanos con TFA al 0,1 %
Gradiente: Isocrático

Flujo: 10 ml/min

Detector: 280 nm

Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 17,6 min; 2^o enantiómero: 20,7 min

5 **Ejemplo 1.29: Preparación del 1^{er} enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 30).**

10 A partir del 1^{er} enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 17,1 minutos por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.19) de ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS m/z = 494,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 0,32-0,39 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 16,48, 4,23 Hz, 1H), 3,68-3,78 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,89 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 1.30: Preparación del 2^o enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 30).**

20 A partir del 2^o enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 18,8 minutos por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.19) de ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS m/z = 494,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-*d*₃) δ ppm 0,32-0,39 (m, 2H), 0,55-0,62 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 16,55, 4,17 Hz, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,97 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 3,98-4,04 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,86 (dd, J = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,40, 1,96 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,89 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 1.31: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 31).**

30 **Etapas A: Preparación de 4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.**

35 En una mezcla enfriada (-78 °C) de 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,45 g, 11,13 mmol) y carbonato de cesio (5,44 g, 16,7 mmol) en DMF en un recipiente a presión se burbujeó clorofluorometano (7,00 g, 102 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 h. La reacción se filtró a través de celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (4 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,44 g). LCMS m/z = 253,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,88 (s, 3H), 5,98-6,20 (d, J = 52,5 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,84, 2,15 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -153,52 (s, 1F), -61,08 (s, 3F).

40 **Etapas B: Preparación de 4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenilmetanol.**

45 A una solución enfriada (-78 °C) de 4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,44 g, 9,68 mmol) en DCM en una atmósfera de nitrógeno se le añadió mediante una jeringa LAH 2,0 M (4,84 ml, 9,68 mmol). La reacción se agitó durante 15 min. La reacción se interrumpió con agua (0,484 ml) y NaOH al 10 % (0,968 ml). La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,84 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,52 (d, J = 5,68 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 5,85-6,08 (d, J = 53,44 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,56-7,69 (m, 2H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -151,41 (s, 1F), -60,26 (s, 3F).

50 **Etapas C: Preparación de 4-(Clorometil)-1-(fluorometoxi)-2-(trifluorometil)benzeno.**

55 Se disolvió 4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)fenilmetanol (1,84 g, 8,21 mmol) en cloruro de tionilo (8,09 ml, 111 mmol) y se agitó durante 3 h. La reacción se recogió en hexanos y se lavó con agua (dos veces), NaHCO₃ saturado y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,60 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,83 (s, 2H), 5,83-6,14 (d, J = 53,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,69-7,87 (m, 2H).

60 **Etapas D: Preparación de 2-(7-(4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

65 A partir de 4-(clorometil)-1-(fluorometoxi)-2-(trifluorometil)benzeno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.25, Etapa D. LCMS m/z = 494,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,49 (s, 9H), 2,19-2,34 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 15,79, 8,34 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 15,79, 6,44 Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,99 (s a, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,68-5,81 (d, J = 53,93 Hz, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,27

(d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,34$, 1,77 Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H).

Etapa E: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-(4-(Fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1,28, **Etapa C**. LCMS $m/z = 438,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15-2,26 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 16,29$, 7,96 Hz, 1H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,92-6,05 (d, $J = 53,28$, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,72$, 2,40 Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 7,75-7,8 (m, 2H), 12,26 (s a, 1H).

Ejemplo 1.32: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 32).

A partir de ácido 2-(7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22-2,35 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 16,11$, 3,98 Hz, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,92-6,06 (d, $J = 53,27$ Hz, 2H), 6,87 (dd, $J = 8,84$, 2,40 Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H).

Ejemplo 1.33: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 1).

Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de metilo.

Se disolvió en su mayor parte 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de metilo (0,923 g, 1,54 mmol) en THF anhidro (15,4 ml) para dar una suspensión turbia que se desgasificó con N_2 durante aproximadamente 15 min. Se añadieron bis(tri-*t*-butilfosfina)Pd(0) (0,071 g, 0,139 mmol) y cloruro de metilcinc 2,0 M en THF (2,318 ml, 4,64 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C para dar una suspensión de color oscuro. Después de 2 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se inactivó con $NaHCO_3$ (4 ml), se agitó durante 5 min y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se diluyó con MTBE, se lavó con H_2O (dos veces) y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se disolvió en DCM/hexanos (1:1) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,582 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 486,5$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,58-1,66 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,51 (dd, $J = 15,92$, 10,11 Hz, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 15,79$, 4,67 Hz, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,72$, 2,40 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de metilo (0,579 g, 1,192 mmol) en 1,4-dioxano (10,74 ml). Se añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (3,58 ml, 3,58 mmol) a 25 °C para dar una solución ligeramente turbia. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 h y se enfrió a 25 °C. El disolvente se evaporó al vacío a 25 °C hasta un volumen de 4 ml y se añadieron ácido cítrico 0,5 M (14 ml) y MTBE (75 ml). La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,540 g) en forma de cristales de color blanco. LCMS $m/z = 472,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55-1,73 (m, 4H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,72$, 2,40 Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,68-7,76 (m, 2H), 12,26 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral.

Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 μ m de tamaño de partícula Eluyente: IPA al 10 %/hexanos con TFA al 0,1 %

Gradiente: Isocrático

Flujo: 6 ml/min

Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 21,9 min; 2^o enantiómero: 25,3 min

Ejemplo 1.34: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 16).

El 1^{er} enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 15 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.7) de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (0,100 g, 0,219 mmol) se disolvió en DCM anhidro (2,2 ml) usando un vial de plástico. La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió triflato de N-fluoropiridinio (0,073 g, 0,295 mmol). La reacción se dejó calentar a 25 °C y después de 4 h había una solución de color oscuro. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua/salmuera (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (0,011 g) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z = 535,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,54-1,78 (m, 4H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 9,92,4,48 Hz, 2H), 2,43-2,53 (m, 2H), 2,57-2,73 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 1H), 4,09-4,28 (m, 3H), 5,17 (d, J = 3,54 Hz, 2H), 6,99 (dd, J = 8,84,2,27 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 6,25 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 8,23 (td, J = 7,86, 1,58 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4,42 Hz, 1H).

Ejemplo 1.35: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 15).**20 Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (17 mg, 0,027 mmol) en THF (0,500 ml) en un tubo cerrado herméticamente para microondas de paredes gruesas de 0,5-2,0 ml en una atmósfera de N₂ se le añadieron dietilcinc (0,074 ml, 0,037 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (1,223 mg, 2,393 μmol). Después, la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado, se filtró por filtración al vacío a través de celite® y se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Después, el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (1 x 10 ml), se secaron (MgSO₄) y se filtraron por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (6,6 mg) en forma de un aceite de color ámbar. LCMS m/z = 542,6 [M+H]⁺.

35 Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,1-a]indol-1-il)acético.

Se añadió 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (6,6 mg, 0,012 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (1,476 mg, 0,012 mmol) en TFA (1 ml). La reacción se agitó a 23 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La mezcla se vertió en aproximadamente 4 ml de hielo-agua. El precipitado se recogió por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio, se lavó con n-hexano (3 x 5 ml) y se secó (estufa de vacío) para dar el compuesto del título (0,8 mg) en forma de un sólido de color castaño. LCMS m/z = 486,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,09 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,66-2,81 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,14 Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H).

Ejemplo 1.36: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 8).**50 Etapa A: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

Se recogieron 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,287 g, 1,000 mmol), carbonato de cesio (0,489 g, 1,500 mmol) y 5-(clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo (0,315 g, 1,500 mmol) en DMF (2,0 ml) y se calentaron a 60 °C durante 16 h en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo en éter (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 5 ml), NaCl saturado (1 x 5 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,301 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS m/z = 461,5 [M+H]⁺.

60 Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

65 Se preparó una solución de ácido 2-amino-3-mercaptopropanoico (0,229 g, 1,889 mmol) en TFA (3,15 ml), se añadió a 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,290 g,

0,630 mmol) en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml y se agitó a 23 °C durante 15 min. Después de 15 min, la solución se vertió en hielo-agua y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua (2 x 5 ml) y n-Hexano (3 x 5 ml), y se secó (estufa de vacío) para dar el compuesto del título (0,202 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 405,5 [M+H]⁺.

5 **Etapas C: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.**

10 Se disolvió ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (50 mg, 0,124 mmol) en DCM (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NCS (16,51 mg, 0,124 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (2 x 10 ml), Na₂S₂O₃ (ac.) (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (50,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS m/z = 439,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 16,29, 4,04 Hz, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,79 (dt, *J* = 12,09, 6,02 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,86 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,84, 3,79 Hz, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,78, 2,21 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 12,35 (s, 1H).

20 **Ejemplo 1.37: Preparación de ácido 2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético (Compuesto 47).**

Etapas A: Preparación de 2-(2-(3,4-Dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.

25 Se recogieron 2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (0,100 g, 0,366 mmol), carbonato de cesio (0,179 g, 0,549 mmol) y 4-(clorometil)-1,2-dietoxibenceno (0,118 g, 0,549 mmol) en DMA (2 ml) y se calentaron a 60 °C durante 16 h en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,103 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS m/z = 452,3 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de ácido 2-(2-(3,4-Dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético.

35 A una solución de 2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (0,100 g, 0,221 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió LiOH 1,0 M (ac.) (1,107 ml, 1,107 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La mezcla se vertió en HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,0831 g) en forma de un sólido de color castaño. LCMS m/z = 424,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27-1,36 (m, 6H), 1,49 (d, *J* = 11,37 Hz, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,96-4,06 (m, 4H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,78, 2,34 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 12,27 (s, 1H).

45 **Ejemplo 1.38: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 26).**

Etapas A: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

50 Se disolvió 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,576 g, 1,251 mmol) en DCM (12,51 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y NIS (0,295 g, 1,313 mmol) se añadió mientras se agitaba. Después de agitar a 0 °C durante 50 min, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (60 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), tiosulfato sódico 2 M (2 x 12,5 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,723 g) sin purificación adicional. LCMS m/z = 587,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,36 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,52 (dd, *J* = 15,92, 9,85 Hz, 1H), 2,87 (dt, *J* = 18,60, 8,45 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 15,92, 3,54 Hz, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,75 (dt, *J* = 12,13, 6,06 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,72, 2,15 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H).

Etapas B: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.

65 Se disolvió 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,717 g, 1,223 mmol) en THF anhidro (12,2 ml, 1,223 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante

aproximadamente 5 min usando una aguja de jeringa. Se añadieron bis(tri-*t*-butilfosfina)Pd(0) (0,056 g, 0,110 mmol) y cloruro de metilcinc 2,0 M en THF (1,83 ml, 3,67 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se añadió lentamente NaHCO₃ saturado (5 ml). Después de agitar durante aproximadamente 5 min, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de una capa de celite, y la capa de celite se lavó con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,470 g). LCMS *m/z* = 475,4[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 1,36 (d, *J* = 5,94 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,27-2,37 (m, 1H), 2,46 (dd, *J* = 15,66,9,22 Hz, 1H), 2,72-2,86 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,75 (dt, *J* = 12,13, 6,06 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H).

Etapa C: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

En un matraz enfriado previamente que contenía 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-*a*]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,308 g, 0,649 mmol) se le añadió una solución enfriada previamente de ácido D/L-2-amino-3-mercaptopropanoico (0,079 g, 0,649 mmol) en TFA (6,49 ml, 0,649 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 3 h a 0 °C, se añadió agua enfriada con hielo (65 ml). La suspensión resultante se diluyó con Et₂O (130 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se co-evaporó con tolueno (25 ml) al vacío a 25 °C. El residuo se co-evaporó de nuevo con tolueno (20 ml) para dar un aceite. El aceite se disolvió en DCM (5 ml) y se co-evaporó con hexanos (25 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,299 g). LCMS *m/z* = 419,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 21H), 2,47 (d, *J* = 6,69 Hz, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,03 (dt, *J* = 8,05, 1,91 Hz, 1H), 4,79 (dt, *J* = 12,13, 6,06 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,72,2,40 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,84 Hz, 21H), 7,72 (dd, *J* = 8,78, 2,21 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 12,27 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral

Columna: ChiralPak IA de fase normal, 250 x 20 mm DI, 5 μm de tamaño de partícula
 Eluyente: MeOH al 1 %/DCM con TFA al 0,1 %
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 6 ml/minuto
 Detector: 280 nM
 Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 25 min; 2^o enantiómero: 28 min

Ejemplo 1.39: Preparación de ácido 2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético (Compuesto 45).

Etapa A: Preparación de 2-(2-(4-Isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acetato de etilo (0,107 g, 0,391 mmol) en DMF anhidra (3,91 ml, 0,391 mmol). Se añadió carbonato de cesio (0,166 g, 0,509 mmol) seguido de 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-(trifluorometil)benceno (0,122 ml, 0,587 mmol) para dar una suspensión. La reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El disolvente se evaporó al vacío para dar un residuo que se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (0,154 g). LCMS *m/z* = 490,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 1,24 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 1,50-1,64 (m, 1H), 2,1 (m, 3H), 2,55 (dd, *J* = 15,73, 8,02 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,66, 5,94 Hz, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,06-4,21 (m, 3H), 4,74 (dt, *J* = 12,09, 6,02 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético.

Se disolvió 2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acetato de etilo (0,147 g, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml). Se añadió LiOH (1,0 M, 1,501 ml) a 25 °C para dar una solución ligeramente turbia. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, se enfrió a 24 °C y se acidificó con ácido cítrico 0,5 M (6,01 ml, 3,00 mmol). La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite que se co-evaporó con DCM y hexanos (exceso) a 25 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (147 mg). LCMS *m/z* = 462,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (d, *J* = 6,06 Hz, 6H), 1,39-1,57 (m, 1H), 1,83-2,20 (m, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,84 (dd, *J* = 15,85, 5,62 Hz, 1H), 3,73-3,86 (m, 1H), 4,11 (m., 1H), 4,78 (dt, *J* = 12,16, 6,11 Hz,

1H), 5,06 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,72$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 12,27 (s a, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral

5

Columna: ChiralPak IA de fase normal, 250 x 20 mm DI, 5 μ m de tamaño de partícula

Eluyente: IPA al 30 %/hexanos

Gradiente: Isocrático

Flujo: 6 ml/minuto

10

Detector: 280 nM

Tiempos de retención: 1^{er} enantiómero: 35 min; 2^o enantiómero: 40 min

Ejemplo 1.40: Preparación de ácido 2-(7-(3,4-Dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 38).

15

Etapas A: Preparación de 2-(7-(3,4-Dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo.

20

Se recogieron 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (0,150 g, 0,522 mmol), carbonato de cesio (0,255 g, 0,783 mmol) y 4-(clorometil)-1,2-dietoxibenceno (0,168 g, 0,783 mmol) en DMA (2 ml) y se calentaron a 60 °C durante 16 h en un vial de centelleo cerrado herméticamente de 20 ml. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (173,1 mg).

25

Etapas B: Preparación de ácido 2-(7-(3,4-Dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

30

Se recogió 2-(7-(3,4-dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (173,1 mg) en dioxano (4 ml) y se añadió LiOH acuoso 1,0 M (1,11 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 16 h y se agitó a 80 °C durante 5 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo de decantación que contenía EtOAc y HCl 1,0 M. La capa de agua se retiró y la capa de EtOAc se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (131,4 mg). LCMS $m/z = 410,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,28-1,34 (m, 6H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,3, 7,9$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 16,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,91-4,93 (m, 6H), 4,95 (s, 2H), 6,0 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 12,3 (s a, 1H).

35

Ejemplo 1.41: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 41).

40

Etapas A: Preparación de 4-Bromo-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo.

45

A una suspensión de 5-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (5 g, 22,81 mmol) en ácido acético (100 ml) se le añadió lentamente bromo (1,169 ml, 22,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se retiró por filtración, se lavó con ácido acético y hexanos, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,8 g). LCMS $m/z = 298,6$ $[M+H]^+$.

Etapas B: Preparación de 5-metoxi-4-metil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

50

A una mezcla de reacción de 4-bromo-5-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1 g, 3,35 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,171 g, 0,335 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 2 M de cloruro de metilcinc (II) en THF (5,03 ml, 10,06 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El sólido se retiró por filtración a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (712 mg). LCMS $m/z = 234,2$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,41 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 8,81 (s, 1H).

55

60

Etapas C: Preparación de 7-Metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona.

65

A una suspensión de 5-metoxi-4-metil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (712 mg, 3,05 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió una solución 1 M de K₂CO₃ en THF (3,97 ml, 3,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y se añadió acrilato de metilo (825 μ l, 9,15 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y se neutralizó con una solución acuosa 1 N de HCl. El sólido se recogió y se dividió en tres viales para microondas. A cada uno se le añadieron AcOH (8 ml) y H₂O (1 ml), y se calentaron a 180 °C durante

15 min en irradiación por microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (500 mg). LCMS m/z = 216,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

5

Etapas D: Preparación de 2-(7-metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de etilo

A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,38 ml, 6,97 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (279 mg, 6,97 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, después se añadió 7-metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ona (500 mg, 2,323 mmol) en DMF (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se calentó a 60 °C durante 1 h, se enfrió, se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (361 mg). LCMS m/z = 286,2 [M+H]⁺.

10

15

Etapas E: Preparación de 2-(7-Metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(7-metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-ilideno)acetato de etilo (351 mg, 1,23 mmol) en EtOAc (6 ml) y etanol (6 ml) y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (120 mg). La reacción se desgaseó, se cargó con hidrógeno y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (320 mg) en forma de un aceite sin purificación adicional. LCMS m/z = 288,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 16,0 y 8,6 Hz, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

20

25

Etapas F: Preparación de 2-(7-hidroxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo

A una solución agitada de 2-(7-metoxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo (320 mg, 1,114 mmol) en DCM anhidro (8 ml) se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en DCM (3341 μl, 3,34 mmol) a 0 °C en protección con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS m/z = 274,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 16,0, 8,5 Hz, 1H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

30

35

Etapas G: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo.

40

A una solución de 2-(7-hidroxi-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,366 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (155 mg, 0,476 mmol) seguido de 5-(clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo (100 mg, 0,476 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 15 h y se enfrió. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (130 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS m/z = 447,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,25-2,32 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,58 (dd, J = 16,0, 8,4 Hz, 1H), 2,82-2,92 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

45

50

Etapas H: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

A una solución de 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de etilo (130 mg, 0,291 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,747 ml, 1,747 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, se acidificó a pH 3 con una solución acuosa 0,5 M de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (110 mg). LCMS m/z = 419,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,67 (dd, J = 16,5, 8,5 Hz, 1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

60

65

Resolución a través de HPLC quiral

Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 µm de tamaño de partícula
 Eluyente: IPA al 30 %/hexanos con TFA al 0,1 %
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 6 ml/min
 Detector: 280 nm
 Tiempo de retención: 1^{er} enantiómero: 22,3 min; 2^o enantiómero: 25,0 min

Ejemplo 1.42: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 42).

A una solución de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (30 mg, 0,072 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (10,1 mg, 0,075 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a esa temperatura durante 40 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y agua, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se pasó a través de una columna sobre gel de sílice con MeOH al 5 %/DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (23 mg). LCMS m/z = 453,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 16,7, 10,5 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 16,7, 3,7 Hz, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H).

Ejemplo 1.43: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 43).**Etapas A: Preparación de 2-(7-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo.**

A 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 0,171 mmol) en NMP (2 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (162 mg, 0,853 mmol) y metanosulfonato sódico (102 mg, 0,853 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en protección con nitrógeno durante 8 h. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (36 mg). LCMS m/z = 539,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,36 (s, 9H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,08-3,14 (dd, J = 16,0, 3,6 Hz, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Etapas B: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvió D/L-cisteína (40,5 mg, 0,334 mmol) en TFA (1 ml) y se enfrió a 0 °C. La solución se añadió a una solución de 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo (36 mg, 0,067 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió agua, y después se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones combinadas se concentraron parcialmente al vacío y se diluyeron con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z = 483,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 16,7 y 9,5 Hz, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 16,7, 3,4 Hz, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,10-0,17 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Ejemplo 1.44: Preparación de ácido 2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético (Compuesto 44).**Etapas A: Preparación de 5-(Benciloxi)-1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indolo-2-carboxilato.**

Se disolvió 5-(benciloxi)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (10 g, 33,9 mmol) en DMF anhidra (100 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1,80 g, 45,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (8,50 g, 23,02 mmol) a 0 °C seguido de la adición de 4-bromobutirato de etilo (7,28 ml, 50,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (13,46 g). LCMS m/z = 410,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 4,05 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,28

(c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,99-7,09 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 2-(benciloxi)-9-hidroxi-6,7-dihidropirido[1,2-a]indolo-8-carboxilato de etilo.

A una solución de 5-(benciloxi)-1-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1 g, 2,442 mmol) en THF se le añadió una solución 1 M de KOtBu en THF (3,17 ml, 3,17 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h, se vertió en una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (850 mg) sin purificación adicional. LCMS $m/z = 364,3$ [M+H]⁺.

Etapa C: Preparación de 2-(Benciloxi)-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9(6H)-ona.

La mezcla de reacción de 2-(benciloxi)-9-hidroxi-6,7-dihidropirido[1,2-a]indolo-8-carboxilato de etilo (1,22 g, 3,36 mmol) en ácido acético (36 ml) y H₂O (3 ml) se calentó a 220 °C durante 10 min en irradiación por microondas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (780 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS $m/z = 292,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,38-2,45 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,23 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H).

Etapa D: Preparación de 2-(2-(Benciloxi)-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9(6H)-ilideno)acetato de etilo.

A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (3,11 ml, 15,65 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (626 mg, 15,65 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió 2-(benciloxi)-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9(6H)-ona (570 mg, 1,956 mmol) en DMF. La reacción se calentó a 65 °C durante 2 h, se enfrió, se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (608 mg). LCMS $m/z = 362,5$ [M+H]⁺.

Etapa E: Preparación de 2-(2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.

Se disolvió 2-(2-(benciloxi)-7,8-dihidropirido[1,2-a]indol-9(6H)-ilideno)acetato de etilo (608 mg, 1,682 mmol) en THF/MeOH (1:1) (4 ml). Se añadieron formiato de amonio (648 mg, 10,28 mmol) e hidróxido de paladio (20 % en peso Pd sobre carbono) (60 mg) en protección con nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El sólido se filtró. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (402 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS $m/z = 274,3$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 2,55 (dd, $J = 15,6$ y 8,7 Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 15,6$, 5,5 Hz, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,80-3,88 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,24 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,6$, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Etapa F: Preparación de 2-(2-(3-Ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.

A una mezcla de 2-(2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (50 mg, 0,183 mmol) y carbonato de cesio (89 mg, 0,274 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 5-(clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo (46 mg, 0,22 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 5 h y se enfrió. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (70 mg). LCMS $m/z = 447,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,08-2,24 (m, 2H), 2,55 (dd, $J = 15,6$, 8,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 15,6$, 5,4 Hz, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,61-4,68 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,7$, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Etapa G: Preparación de ácido 2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético.

A una solución de 2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (70 mg, 0,157 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,627 ml, 0,627 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con agua, y se acidificó a pH 4 con una solución acuosa 0,5 M de ácido cítrico. El sólido de color rosa claro se recogió para dar el compuesto del título (63 mg). LCMS $m/z = 419,4$ [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,40 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 16,1$, 8,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 16,1$, 5,3 Hz, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 4,61-4,68 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H),

7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Resolución a través de HPLC quiral

- 5 Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 μ m de tamaño de partícula
 Eluyente: IPA al 30 %/hexanos
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 12 ml/min
 Detector: 280 nm
 10 Tiempo de retención: 1^{er} enantiómero: 25,1 min; 2^o enantiómero: 30,7 min

Ejemplo 1.45: Preparación de ácido 2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético (Compuesto 46).

- 15 **Etapas A: Preparación de 2-(2-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.**

A una mezcla de 2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (107 mg, 0,391 mmol) y carbonato de cesio (191 mg, 0,587 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (123 mg, 0,47 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 5 h y se enfrió. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (143 mg). LCMS $m/z = 500,4$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,00-2,24 (m, 5H), 2,55 (dd, $J = 15,6$ y 8,7 Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 15,6$ y 5,4 Hz, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,23 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8$ y 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,1$ y 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

- 30 **Etapas B: Preparación de ácido 2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético.**

A una solución de 2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (143 mg, 0,286 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,15 ml, 1,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h. Una porción del disolvente se retiró al vacío. La mezcla restante se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico acuoso 0,5 M a pH 4, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título (105 mg). LCMS $m/z = 472,3$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,54-1,66 (m, 3H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,00-2,24 (m, 5H), 2,64 (dd, $J = 16,1$ y 8,7 Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 16,1$ y 5,3 Hz, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8$ y 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H).

- 45 **Ejemplo 1.46: Preparación de ácido 2-(2-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético (Compuesto 48).**

- 50 **Etapas A: Preparación de 2-(2-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.**

A una mezcla de 2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (95 mg, 0,348 mmol) y carbonato de cesio (170 mg, 0,521 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (128 mg, 0,417 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 15 h y se enfrió. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (145 mg). LCMS $m/z = 500,2$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,51-1,61 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,55 (dd, $J = 15,6, 8,6$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 15,6, 5,4$ Hz, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (s, 2H).

- 60 **Etapas B: Preparación de ácido 2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético**

A una solución de 2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (145 mg, 0,29 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,16 ml, 1,161 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con agua, y se acidificó a pH 4 con ácido cítrico acuoso 0,5 M. El precipitado sólido se recogió para dar el compuesto del título (125 mg). LCMS $m/z = 471,8$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,55-1,65 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 16,1, 8,5$ Hz,

1H), 3,00 (dd, $J = 16,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (s, 2H).

Resolución a través de HPLC quiral

5

Columna: Chiralcel OD de fase normal, 500 x 50 mm DI

Eluyente: IPA al 20 %/hexanos

Gradiente: Isocrático

Flujo: 60 ml/min

10

Detector: 280 nm

Tiempo de retención: 1^{er} enantiómero: 29,0 min; 2^o enantiómero: 40,2 min

Ejemplo 1.47: Preparación de ácido 2-(2-(3-Ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético (Compuesto 27).

15

Etapa A: Preparación de 2-(2-(3-Ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo.

20

A una mezcla de 2-(2-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (75 mg, 0,274 mmol) y carbonato de cesio (134 mg, 0,412 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 3-(clorometil)-5-(trifluorometoxi)benzocetonitrilo (78 mg, 0,329 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 15 h y se enfrió. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El disolvente combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (108 mg). LCMS $m/z = 473,6$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,51-1,62 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,55 (dd, $J = 15,6, 8,6$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 15,6, 5,5$ Hz, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 4,22 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

25

Etapa B: Preparación de ácido 2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acético.

30

A una solución de 2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-9-il)acetato de etilo (108 mg, 0,229 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,914 ml, 0,914 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con agua, y se acidificó a pH 4 con ácido cítrico acuoso 0,5 M. El precipitado sólido se recogió para dar el compuesto del título (90 mg). LCMS $m/z = 445,3$ $[M+H]^+$; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57-1,68 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 16,1, 8,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 16,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,46-3,55 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

35

40

Resolución a través de HPLC quiral

Columna: Chiralcel OD de fase normal, 500 x 50 mm DI

Eluyente: IPA al 45 %/hexanos

45

Gradiente: Isocrático

Flujo: 60 ml/min

Detector: 280 nm

Tiempo de retención: 1^{er} enantiómero: 43,1 min; 2^o enantiómero: 55,2 min

50

Ejemplo 1.48: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclopentilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 37).

Etapa A: Preparación de 5-(Clorometil)-2-ciclopentilbenzocetonitrilo.

55

Se transfirió 2-ciclopentilbenzocetonitrilo (1,3 g, 7,59 mmol) a un matraz de FR de 2 bocas, equipado con un embudo de adición y una entrada seca de nitrógeno. El material de partida se agitó y se enfrió a -22 °C (baño de hielo seco/IPA). Se añadió en gotas ácido sulfúrico (3,25 ml, 61,0 mmol). Se añadió en 3 extractos 1,3,5-trioxano (0,877 ml, 11,39 mmol) (Los extractos se añadieron bastante rápido, uno después de otro). Casi inmediatamente, se añadió en gotas ácido clorosulfónico (0,915 ml, 13,67 mmol). Después, la mezcla de reacción (de color pardo oscuro) se dejó calentar hasta -7 °C (durante aprox. 15 min). Se agitó a entre 6,9 °C y -5 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió vertiéndose lentamente en hielo-agua. Se añadió MTBE y la mezcla se agitó bien y se filtró a través de celite®. El lecho de celite® se lavó con MTBE y la capa de ácido acuosa se separó. La capa de ácido se extrajo con MTBE. La capa de MTBE combinada se lavó con agua seguido de una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutros en papel de pH. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

60

65

Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclopentilbenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

Se disolvieron **5-(clorometil)-2-ciclopentilbenzonitrilo** (38,2 mg, 0,174 mmol), 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,174 mmol) y K_2CO_3 (36,1 mg, 0,261 mmol) en DMF y se calentaron a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite® y se purificó por HPLC. El intermedio se aisló, se disolvió en TFA (0,2 M) y se añadió D/L-cisteína. Después de 15 min, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se concentró para dar el compuesto del título. LCMS $m/z = 415,6$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,55-1,67 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,66 (dd, $J = 16,5, 8,6$ Hz, 1H), 2,86-2,97 (m, 2H), 3,42 (quintuplete, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,75 (quintuplete, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ejemplo 1.49: Preparación de ácido 2-(9-cloro-7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 40).

A partir de 2-(7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.28, Etapa A y el Ejemplo 1.25, Etapa E. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,32-2,41 (m, 1H), 2,60 (dd, $J = 16,7, 10,3$ Hz, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 3,30 (dd, $J = 16,5, 3,9$ Hz, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,58-4,69 (m, 3H), 4,76-4,79 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 1.50: Preparación de ácido 2-(7-(3-Cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 39).**Etapa A: Preparación de 3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benzoato de metilo.**

A una solución de 1,3-difluoropropan-2-ol (2,57 g, 26,8 mmol) en THF (35 ml) se le añadió 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g, 10,72 mmol) seguido de trifenilfosfina (7,03 g, 26,8 mmol) y DIAD (5,21 ml, 26,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3,743 g) en forma de un aceite transparente. LCMS $m/z = 265,1$ $[M+H]^+$.

Etapa B: Preparación de ácido 3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benzoico.

A una solución de 3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benzoato de metilo (2,00 g, 7,56 mmol) en dioxano (15,11 ml) se le añadió LiOH (ac. 1,0 M, 22,67 ml, 22,67 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 1,5 h en un matraz de fondo redondo de 1 l. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 1 N. Se formó un precipitado y se filtró por filtración al vacío para dar el compuesto del título (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco. LCMS $m/z = 250,9$ $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de 2-Cloro-4-(clorometil)-1-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benceno.

A una solución de ácido 3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benzoico (1,5 g, 5,99 mmol) a 0 °C en un matraz de fondo redondo se le añadió lentamente borano-THF (9,88 ml de una sol. 1,0 M en THF, 9,88 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, momento en el que el baño de hielo se retiró y la reacción se calentó hasta la temp. ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de $NaHCO_3$ a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio. El disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se disolvió en tolueno (9,13 ml) y se añadió cloruro de tionilo (1,999 ml, 27,4 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en agua a 0 °C y se extrajo en MTBE (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ (3 x 100 ml) (advertencia: desprendimiento de gas), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron por filtración al vacío a través de un papel de fibra de vidrio y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,75 g). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,51 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 3H), 4,75-4,79 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H).

Etapa D: Preparación de ácido 2-(7-(3-Cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético.

A partir de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *terc*-butilo y 2-cloro-4-(clorometil)-1-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)benceno, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.48, Etapa B. LCMS $m/z = 450,1$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,27-2,36 (m, 1H), 2,67 (dd, $J = 16,4, 8,4$ Hz, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,75 (quintuplete, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,15 (ddd, $J =$

9,9,8,6,4,1 Hz, 1H), 4,56-4,69 (m, 3H), 4,75-4,78 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

5 **Ejemplo 1.51: Preparación de ácido 2-(7-(4-Metoxi-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 35).**

10 A partir de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo y 4-(clorometil)-1-metoxi-2-(trifluorometil)benceno, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.48, Etapa B. LCMS $m/z = 420,1$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,31-2,39 (m, 1H), 2,50 (dd, $J = 16,3, 9,9$ Hz, 1H), 2,75 (dd, $J = 16,3, 4,4$ Hz, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 6,67-6,74 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

15 **Ejemplo 1.52: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 33).**

20 A partir de 2-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acetato de *tert*-butilo y 5-(clorometil)-2-metoxibenzonitrilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.16, Etapa A y B. LCMS $m/z = 377,4$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,28-2,37 (m, 1H), 2,68 (dd, $J = 16,4, 8,3$ Hz, 1H), 2,87-2,98 (m, 2H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

25 **Resolución a través de HPLC quiral**

Columna: columna ChiralPak IA de fase normal, 20 mm DI x 250 mm L, 5 μ m de tamaño de partícula
 Eluyente: IPA al 30 %/hexanos
 Gradiente: Isocrático
 Flujo: 12 ml/min
 Detector: 280 nm
 Tiempo de retención: 1^{er} enantiómero: 9,6 min; 2^o enantiómero: 18,9 min

35 **Ejemplo 1.53: Preparación del 1^{er} enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 34).**

A partir del 1^{er} enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 9,6 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.52) de ácido 2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS $m/z = 411,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,32-2,41 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 16,8, 10,3$ Hz, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,31 (dd, $J = 16,8, 3,9$ Hz, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

45 **Ejemplo 1.54: Preparación del 2^o enantiómero de ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-1,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético (Compuesto 34).**

50 A partir del 2^o enantiómero (descrito como el enantiómero aislado y que tiene el tiempo de retención de 18,9 min por las condiciones indicadas en el Ejemplo 1.52) de ácido 2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético, el compuesto del título se preparó usando un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.26. LCMS $m/z = 411,3$ $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,32-2,41 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 16,8, 10,3$ Hz, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,31 (dd, $J = 16,8, 3,9$ Hz, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

55 **Ejemplo 2: Ensayo de Fluorescencia en Tiempo Resuelto Homogéneo (HTRF®) Para Medición Directa de cAMP.**

60 Los compuestos se identificaron sistemáticamente para agonistas del receptor S1P1 (por ejemplo, el receptor S1P1 humano) usando el ensayo HTRF® para medición directa de cAMP (Gabriel *et al.*, Assay and Drug Development Technologies, 1: 291-303, 2003) y células CHO-K1 recombinantes transfectados de forma estable con S1P1. Las células CHO-K1 cells se obtuvieron en la ATCC® (Manassas, VA; n.º de catálogo CCL-61). Un agonista del receptor S1P1 se detectó en el ensayo HTRF® para medición directa de cAMP como un compuesto que disminuía la concentración de cAMP. El ensayo HTRF® también se usó para determinar los valores de la CE_{50} para agonistas del receptor S1P1.

65

Principio del ensayo: El kit del ensayo HTRF® se adquirió en Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; n.º de catálogo 62AM4PEC). El ensayo HTRF® apoyado por el kit es un inmunoensayo competitivo entre el cAMP endógeno producido por las células CHO-K1 y cAMP indicador etiquetado con el colorante d2. La unión del indicador se visualiza con un anticuerpo anticAMP monoclonal etiquetado con Criptato. La señal específica (es decir, transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, FRET) es inversamente proporcional a la concentración de cAMP no hay etiquetado en el patrón o muestra.

Curva estándar: La proporción de fluorescencia (665 nm/620 nm) de los patrones (cAMP de 0,17 a 712 nM) incluida en el ensayo se calculó y se usó para generar una curva patrón de cAMP - de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. La proporción de fluorescencia de las muestras (compuesto de ensayo o tampón del compuesto) se calculó y se usó para reducir las concentraciones respectivas de cAMP por referencia a la curva patrón de cAMP.

Preparación del ensayo: El ensayo HTRF® se realizó usando un protocolo de dos etapas esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit, en un volumen total de 20 µl por pocillo en formato de placa de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; n.º de catálogo 6008280). A cada uno de los pocillos experimentales se transfirieron 1500 células CHO-K1 recombinantes en 5 µl de solución salina tamponada con fosfato que contenía cloruro cálcico y cloruro de magnesio (PBS+; Invitrogen, Carlsbad, CA; n.º de catálogo 14040) suplementado con IBMX (250 µM) y rolipram (20 µM) (inhibidores de fosfodiesterasa; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; n.º de catálogo I5879 y n.º de catálogo R6520, respectivamente), seguido de compuesto de ensayo en 5 µl de tampón de compuesto (PBS+ suplementado con 10 µl de NKH477 (derivado de forskolina soluble en agua; SignaGen Laboratories, Gaithersburg, MD; n.º de catálogo PKI-NKH477-010)) o 5 µl de tampón de compuesto. A continuación, la placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, a cada pocillo se le añadieron 5 µl de conjugado de cAMP-d2 en tampón de lisis y 5 µl conjugado de 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, tras lo cual se tomó la lectura de la placa de ensayo.

Lectura de ensayo: La lectura de HTRF® se consiguió usando un lector de microplacas PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Ciertos compuestos de la presente invención y sus valores de actividad correspondientes se muestran en la **Tabla B**.

Tabla B

N.º del Compuesto	CE ₅₀ de S1P1 (HTRF®)
4	321 pM
6	239 pM
10	11 pM
11	5,2 nM
14	6,3 nM

Otros determinados compuestos de la invención presentaban valores de actividad que variaban de aproximadamente 11 pM a aproximadamente 6,3 nM en este ensayo.

Ejemplo 3: Ensayo de Ca²⁺ Celular/Funcional para Actividad Agonista en el Receptor S1P3.

Se puede mostrar que un compuesto de la invención no tiene o sustancialmente no tiene actividad agonista en el receptor S1P3 mediante el uso de un ensayo de una línea de células de neuroblastoma humano que expresa receptores S1P3 (predominantemente), S1P2 y S1P5 de forma endógena, pero no receptores S1P1 o S1P4, basándose en análisis de ARNm (Villullas *et al.*, J. Neurosci. Res., 73: 215-226, 2003). De estos, los receptores S1P3 y S1P2 responden a agonistas, tales como S1P, con un aumento del calcio intracelular. Ningún aumento o sustancialmente ningún aumento del calcio intracelular como respuesta a un compuesto de ensayo es indicativo de que el compuesto de ensayo no presenta o sustancialmente no presenta actividad agonista en el receptor S1P3. Un ensayo de este tipo se puede realizar de forma comercial, por ejemplo en Caliper LifeSciences (Hopkinton, MA).

Ensayo: Las células de neuroblastoma humano se lavan y se vuelven a suspender en tampón fisiológico. A continuación, las células se cargan con colorante que mide el calcio intracelular. La S1P se usa como un agonista de referencia. Después de la adición de S1P o un compuesto de ensayo, la fluorescencia se mide a excitación de 485 nm / emisión de 525 nm cada 2 s durante al menos 60 s. A continuación, se añade el ionóforo A23187 de calcio como un control positivo interno.

Ejemplo 4: Efecto de los Compuestos en el Ensayo de Disminución de Linfocitos Periféricos (PLL). Se puede mostrar que un compuesto de la invención induce la disminución de linfocitos periféricos (PLL).

A. Ensayo de PLL de Ratón

Animales: Los ratones BALB/c macho (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojaron a razón de cuatro por jaula y se mantuvieron en una instalación con humedad controlada (de un 40 a un 60 %) y temperatura controlada (de 20 a 22 °C) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h : 12 h (luces encendidas a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que los ratones se aclimataran durante una semana a la instalación para animales.

Ensayo de PLL: A los ratones se les administró una dosis oral del Compuesto 2 o vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5 %) en un volumen total de 10 ml/kg. Las muestras de sangre periférica se recogieron a las 5 horas después de la dosis. Los ratones se anestesiaron con isoflurano y la sangre se recogió a través de punción cardiaca. Un recuento celular completo (CBC), incluyendo recuento linfocitario, se obtuvo usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la Figura 11, en la que el recuento de linfocitos en sangre periféricos (PBL) se muestra para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de PBL con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo presenta actividad o induce la disminución de linfocitos periféricos. A partir de la inspección de la Figura 11 es evidente que el Compuesto 2 presentaba actividad para inducir la disminución de PBL (linfopenia) en el ratón.

B. Ensayo de PLL en Ratas

Animales: Las ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Hollister, CA) se alojaron y se mantuvieron en una instalación con humedad (de un 40 a un 60 %) y temperatura (de 20 a 22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h : 12 h (luces encendidas a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que las ratas se aclimaten durante una semana (aproximadamente) a la instalación para animales.

Ensayo de PLL: A las ratas se les administró una dosis intravenosa de 1 mg/kg del primer enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC (tiempo de retención: 15 min para las condiciones informadas en el Ejemplo 1.3), o vehículo de dosificación (hidroxipropil-ciclodextrina al 40 % (HPCD)) en un volumen total de 1 ml/kg. Las muestras de sangre periférica se recogieron a las 5 h después de la dosis. La sangre se recogió a través de un catéter permanente. Un recuento de células completo (CBC), incluyendo recuento linfocitario, se obtuvo usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la Figura 12, en la que el recuento de linfocitos en sangre periféricos (PBL) se muestra para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de PBL con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo presenta actividad o induce la disminución de linfocitos periféricos. A partir de la inspección de la Figura 12 es evidente que el primer enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC presentaba actividad para inducir la disminución de PBL (linfopenia) en la rata.

De forma análoga, a las ratas se les administró una dosis intravenosa de 1 mg/kg del segundo enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC (tiempo de retención: 18 min para las condiciones informadas en el Ejemplo 1.3), o vehículo de dosificación (hidroxipropil-ciclodextrina al 40 % (HPCD)) en un volumen total de 1 ml/kg. Las muestras de sangre periférica se recogieron a las 5 h después de la dosis. La sangre se recogió a través de un catéter permanente. Un recuento de células completo (CBC), incluyendo recuento linfocitario, se obtuvo usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la Figura 13, en la que el recuento de linfocitos en sangre periféricos (PBL) se muestra para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de PBL con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo presenta actividad o induce la disminución de linfocitos periféricos. A partir de la inspección de la Figura 13 es evidente que el segundo enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC presentaba actividad para inducir la disminución de PBL (linfopenia) en la rata.

Ejemplo 5: Efecto de los Compuestos en Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE)

Se pueden mostrar que un compuesto de la invención tiene eficacia terapéutica en la esclerosis múltiple mostrándole que tiene eficacia terapéutica en encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal para esclerosis múltiple. En ciertos modelos bien establecidos a modo de ejemplo, la EAE se induce en roedores por inyección de péptido de glicoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG), por inyección de proteína básica de mielina (MBP) o por inyección de péptido proteico proteolipídico (PLP).

A. EAE inducida por MOG en Ratones

Animales: Los ratones C57BL/6 hembra (8 a 10 semanas de edad al inicio del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan a razón de cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (40-60 %) y temperatura (20-22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas a las 6:30 am) con

acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que los ratones se aclimaten durante una semana a la instalación para animales.

5 **Inducción de EAE:** Los ratones se inmunizan por vía subcutánea, 50 µl por costado trasero, con un total de 100 µg de péptido MOG₃₅₋₅₅ emulsionado a 1:1 con adyuvante de Freund completo que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* eliminada con calor. Los ratones también reciben 200 ng de toxina de Pertussis por vía intraperitoneal el día de la inmunización y 48 h más tarde.

10 **Puntuación clínica:** La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa como sigue a continuación (en orden creciente de gravedad): 0 = normal; 1 = cola débil O debilidad en las extremidades posteriores; 2 = cola débil Y debilidad en las extremidades / debilidad en 2 o más extremidades; 3 = debilidad grave en las extremidades o parálisis en una sola extremidad; 4 = parálisis en 2 o más extremidades; 5 = muerte.

15 **Tratamiento con el Fármaco:** Los ratones se dosifican por vía oral, con vehículo o 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 a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. Los ratones se pesan diariamente. Los ratones se monitorizan diariamente desde el día 7 en adelante para síntomas de enfermedad. Después de la última dosis el día 21, la evolución de la enfermedad se monitoriza diariamente durante 2 semanas más. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que
20 el compuesto de ensayo está presentando eficacia terapéutica en EAE.

B. EAE inducida por PLP en Ratones

25 **Animales:** Los ratones SJL/J hembra (8 a 10 semanas de edad al inicio del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan a razón de cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (40-60 %) y temperatura (20-22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan-Teklad Western Res, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que los ratones se aclimaten durante una semana a la instalación para animales.

30 **Inducción de EAE:** Los ratones se inmunizan por vía subcutánea con 100 µg de péptido PLP₁₃₉₋₁₅₁ emulsionado a 1:1 con adyuvante de Freund completo que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* eliminada con calor. Los ratones también reciben 200 ng de toxina de Pertussis por vía intravenosa el día de la inmunización.

35 **Puntuación clínica:** La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa como sigue a continuación (en orden creciente de gravedad): 0 = normal; 1 = cola débil O debilidad en las extremidades posteriores; 2 = cola débil Y debilidad en las extremidades / debilidad en 2 o más extremidades; 3 = debilidad grave en las extremidades o parálisis en una sola extremidad; 4 = parálisis en 2 o más extremidades; 5 = muerte.

40 **Tratamiento con el Fármaco:** Los ratones se dosifican por vía oral, con vehículo o 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 a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. Los ratones se pesan diariamente. Los ratones se monitorizan diariamente desde el día 7 en adelante para síntomas de enfermedad. Después de la última dosis el día 21, la evolución de la enfermedad se monitoriza diariamente durante dos semanas más.

45 C. EAE inducida por MBP en Ratas

50 **Animales:** Las ratas Lewis macho (325-375 g al inicio del estudio) (Harlan, San Diego, CA) se alojan a razón de dos por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (30-70 %) y temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas a las 6:30 A.M.) con acceso libre a alimento (Harlan-Teklad Western Res., Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que las ratas se habitúen a la instalación para animales durante una semana. Durante el estudio, las ratas se pesan diariamente antes de la puntuación clínica a las 11 am.

55 **Inducción de EAE:** La proteína básica de mielina (MBP; cobaya) se disuelve en solución salina estéril a una concentración de 1 mg/ml, y a continuación se emulsiona a 1:1 con adyuvante de Freund completo (1 mg/ml). Se administran 50 µl de esta emulsión mediante inyección intraplantar (ipl) en ambas patas traseras de cada rata, hasta un volumen inyectado total de 100 µl por rata una dosis total de 50 µg de MBP por rata.

60 **Puntuación clínica:** La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa a diariamente después del peso corporal y antes de la dosificación del arma. La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa como sigue a continuación (en orden creciente de gravedad): 0 = normal; 1 = debilidad de la cola O extremidad; 2 = debilidad de la cola Y extremidad; 3 = debilidad de la extremidad trasera grave o parálisis en una sola extremidad; 4 = pérdida del tono de la cola y parálisis en 2 o más extremidades; 5 = muerte.

65 **Tratamiento con el Fármaco:** Las ratas se dosifican por vía oral, con vehículo o un compuesto de ensayo, 1 hora antes de la inyección de MBP el día 0 y diariamente a partir de ese momento, después de puntuación clínica, para la

duración del estudio. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo está presentando eficacia terapéutica en EAE.

Ejemplo 6: Efecto de los Compuestos en Diabetes de Tipo I

Se puede mostrar que un compuesto de la invención tiene eficacia terapéutica en diabetes de tipo I usando un modelo animal para diabetes de tipo I, tal como diabetes de tipo I inducida por ciclofosfamida en ratones.

Animales: Se toman mediciones del valor inicial de glucosa en sangre en ratones NOD/Ltj hembra de 9-10 semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) para asegurarse de que son normoglucémicos (la glucosa en sangre es de 80-120 mg/dl). Antes del inicio del experimento, se mide la glucosa en sangre a partir de extracciones de sangre de la cola usando un medidor OneTouch® Ultra® y tiras de ensayo (LifeScan, Milpitas, CA).

Inducción de diabetes de tipo I con ciclofosfamida: El día 0 y el día 14, los ratones NOD normoglucémicos se inyecta por vía intraperitoneal con 4 mg de monohidrato de ciclofosfamida (200 mg/kg) disueltos en solución salina al 0,9 %. Si los ratones son diabéticos (la glucosa en sangre es > 250 mg/dl), no se les administra una dosis de refuerzo de ciclofosfamida el día 14.

Tratamiento con el Fármaco: Los ratones se dosifican por vía oral, con vehículo o compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 0 hasta el día 25. Los compuestos se suspenden en vehículo de metil celulosa al 0,5 % usando un sonicador para asegurar una suspensión uniforme. Los ratones se pesan dos veces a la semana y se dosifican de acuerdo con el peso. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. La glucosa en sangre se mide dos veces a la semana. Después de una dosificación completa el día 25, se continúa monitorizar a los ratones y se hacen mediciones de glucosa en sangre una vez a la semana durante 3 semanas. La promoción de normoglucemia con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo presenta eficacia terapéutica en diabetes de tipo I.

Ejemplo 7: Supervivencia del Aloinjerto

Se puede mostrar que un compuesto de la invención tiene eficacia terapéutica en la prolongación de la supervivencia del aloinjerto mostrando que éste tiene eficacia terapéutica en la prolongación, por ejemplo, supervivencia de un aloinjerto de piel en un modelo animal.

Animales: Los ratones Balbc/J hembra (de 6 a 7 semanas de edad al inicio del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan a razón de cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (40-60 %) y temperatura (20-22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (lucos encendidas a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Los ratones C57BL/6 hembra (de 8 a 10 semanas de edad al inicio del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan y se mantienen del mismo modo. Antes del ensayo se permite que los ratones se aclimaten durante una semana a la instalación para animales.

Aloinjerto de Piel: Se usan ratones Balbc/J y C57BL/6 como donantes y receptores, respectivamente, en un modelo de trasplante de aloinjerto de piel. Los ratones Balbc/J donantes se anestesian, y se retiran áreas de un grosor total de 0,5 cm de diámetro de piel abdominal por vía quirúrgica. Los injertos de piel recogidos de los ratones Balbc/J se suturan en el dorso de los ratones receptores C57BL/6 anestesiados. Los aloinjertos suturados se cubren con gasa con Vaselina y vendaje Bolster durante 7 días. Los ratones injertados se dividen en 8 grupos de 8 ratones cada uno.

Puntuación clínica: Los aloinjertos de piel se inspeccionan y se registran imágenes digitales diariamente hasta rechazo, que se define como el primer día en el que más de un 80 % del injerto está 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 hace recuento de los linfocitos aislados de ganglios linfáticos periféricos y del bazo y se caracterizan para marcadores de activación (por ejemplo, marcadores de activación de linfocitos T) mediante citometría de flujo. También el día 5, los injertos se retiran de los receptores trasplantados, se cortan en fragmentos pequeños, se digieren con colagenasa y se sedimentan sobre Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) para aislar linfocitos que se infiltran en el injerto, que se recuentan y se caracterizan para marcadores de activación (por ejemplo, marcadores de activación de linfocitos T) mediante citometría de flujo. El análisis histológico del injerto el día 5 se puede realizar en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

Tratamiento con el Fármaco: Los ratones se dosifican por vía oral, con vehículo o 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 a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. El tiempo de retardo del rechazo del aloinjerto de piel con 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.

Ejemplo 8: Efecto de los Compuestos en Colitis

5 Se puede mostrar que un compuesto de la invención tiene eficacia terapéutica en colitis usando un modelo animal para colitis. En la técnica se conocen algunos modelos animales adecuados (Boismenu *et al.*, J. Leukoc. Biol., 67: 267-278, 2000). Un primer modelo animal para colitis a modo de ejemplo es la colitis inducida por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se parecen 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 para colitis a modo de ejemplo es la colitis inducida por sulfato de dextrano sódico (DSS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se parecen a los de la colitis ulcerosa (Okayasu *et al.*, Gastroenterology, 98: 694-702, 1990; Boismenu *et al.*, J. Leukoc. Biol., 67: 267-278, 2000). Los compuestos se pueden someter a ensayo de forma comercial para edificación en al menos colitis inducida por DSS y colitis inducida por TNBS, por ejemplo en el Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME).

A. Modelo de Ratón para Colitis

20 **Animales:** Los ratones BAl.B/c macho (6 semanas de edad al inicio del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) se alojan a razón de cuatro por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (40-60 %) y temperatura (20-22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas a las 6:30 am) con acceso libre a alimento (Harlan Teklad, Orange CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que los ratones se aclimaten durante una semana a la instalación para animales.

25 **Inducción de colitis con TNBS:** Los ratones se pesan para los valores iniciales de los pesos corporales y se mantienen en ayunas hasta última hora de ese día comenzando a las 6:15 pm justo antes de que las luces se apaguen (día 0). Los pesos corporales se miden 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 colitis. La colitis se induce en los ratones mediante inyección intracolónica de aproximadamente 150 mg/kg de TNBS en etanol al 50 % (en un volumen de 150 µl) usando una aguja de intubación (22 g, 3,8 cm) insertada completamente en el ano con el ratón mantenido en posición vertical por la cola. El ratón se mantiene en posición vertical durante un periodo adicional de 30 segundos para permitir una absorción minuciosa y minimizar las pérdidas, tras lo que el ratón se devuelve a su jaula. A continuación, los ratones se alimentan, después del periodo de ayunas anterior de aproximadamente 14 horas. Cada mañana a partir de ese momento, los ratones expresan. En experimentos de control, los ratones reciben solamente etanol al 50 % usando el mismo protocolo.

35 **Tratamiento con el Fármaco:** El tratamiento con el fármaco comienza el día 2. Los ratones se dosifican por vía oral, con vehículo o un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento, por ejemplo, el día 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

40 **Puntuación clínica:** Después de la finalización del experimento, los colon se extraen y se miden. Los ratones se sacrifican con CO₂ y el colon se retira desde el ano hasta el ciego. Se mide la longitud completa del colon extirpado, la longitud desde el ano hasta el extremo de la zona inflamada y la longitud de la zona inflamada (afectada). Después de las mediciones, el colon se limpia de excrementos con lavado abundante con solución salina y a continuación se abre con corte para limpiar de forma más minuciosa. El colon se pesa a continuación y se conserva en formalina tamponada neutra (NBF; formalina al 10 %, pH 6,7-7,0). El tejido del colon se embebe en parafina y se procesa para las secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H & E). La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa de forma histológica a partir de las secciones teñidas como sigue a continuación: 0 = sin evidencia de inflamación; 1 = nivel bajo de infiltración de leucocitos con infiltración observada en < 10 % de campos de alta resolución Y sin cambios estructurales; 2 = infiltración de leucocitos moderada con infiltración observada de un 10 % a un 25 % de campos de alta resolución Y elongación de la cripta Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa de mucosa Y sin ulceraciones; 3 = nivel elevado de infiltración de leucocitos observada de un 25 % a un 50 % de campos de alta resolución Y elongación de la cripta E infiltración más allá de la capa de mucosa Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones superficiales; 4 = grado marcado de infiltración de leucocitos transmural observada en > 50 % de campos de alta resolución Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones extensas. La reducción de la gravedad de los síntomas de enfermedad con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo está presentando eficacia terapéutica en colitis.

60 B. Modelo de Rata para Colitis

65 **Animales:** Las ratas Wistar macho (175-200 g al inicio del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojan a razón de dos por jaula y se mantienen en una instalación con humedad (40-60 %) y temperatura (20-22 °C) controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas alas 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que las ratas se habitúen a la instalación para animales durante una semana.

Inducción de colitis con TNBS: las ratas se pesan para los valores iniciales de los pesos corporales y se mantienen en ayunas hasta última hora de ese día comenzando a las 6:15 pm justo antes de que las luces se apaguen (día 0). Los pesos corporales se miden 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 colitis. La colitis se induce en los ratones mediante inyección intracolónica de aproximadamente 60 mg/kg de TNBS en etanol al 50 % (en un volumen de 500 µl) usando una aguja de intubación fabricada (catéter umbilical de 7,5 Fr y núcleo de 14 g) insertada 8 cm en el ano con el ratón mantenido en posición vertical por la cola. La pata se mantiene en posición vertical durante un periodo adicional de 30 segundos para permitir una absorción minuciosa y minimizar las pérdidas, tras lo que la rata se devuelve a su jaula. A continuación, los ratones se alimentan, después del periodo de ayunas anterior de aproximadamente 14 horas. Cada mañana a partir de ese momento, las ratas expresan. En experimentos de control, las ratas reciben solamente etanol al 50 % usando el mismo protocolo.

Tratamiento con el Fármaco: El tratamiento con el fármaco comienza el día 2. Las ratas se dosifican por vía oral, con vehículo o un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento, por ejemplo, el día 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosifica a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

Puntuación clínica: Después de la finalización del experimento, los colon se extraen y se miden. Las ratas se sacrifican con CO₂ y el colon se retira desde el ano hasta el ciego. Se mide la longitud completa del colon extirpado, la longitud desde el ano hasta el extremo de la zona inflamada y la longitud de la zona inflamada (afectada). Después de las mediciones, el colon se limpia de excrementos con lavado abundante con solución salina y a continuación se abre con corte para limpiar de forma más minuciosa. El colon se pesa a continuación y se conserva en formalina tamponada neutra (NBF; formalina al 10 %, pH 6,7-7,0). El tejido del colon se embebe en parafina y se procesa para las secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H & E). La gravedad de los síntomas de la enfermedad se puntúa de forma histológica a partir de las secciones teñidas como sigue a continuación: 0 = sin evidencia de inflamación; 1 = nivel bajo de infiltración de leucocitos con infiltración observada en < 10 % de campos de alta resolución Y sin cambios estructurales; 2 = infiltración de leucocitos moderada con infiltración observada de un 10 % a un 25 % de campos de alta resolución Y elongación de la cripta Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa de mucosa Y sin ulceraciones; 3 = nivel elevado de infiltración de leucocitos observada de un 25 % a un 50 % de campos de alta resolución Y elongación de la cripta E infiltración más allá de la capa de mucosa Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones superficiales; 4 = grado marcado de infiltración de leucocitos transmural observada en > 50 % de campos de alta resolución Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones extensas. La reducción de la gravedad de los síntomas de enfermedad con el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo está presentando eficacia terapéutica en colitis.

Ejemplo 9: Efectos de los Compuestos en Telemetría Cardíaca en la Rata

Animales: A las ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g en el momento de la cirugía) se les implantan en Charles River Laboratories (Wilmington, MA) dispositivos de transmisión cardíaca (Data Sciences PhysioTel C50-PXT) en el espacio peritoneal, con un catéter de detección de presión insertado en la aorta descendente. Se permite que las ratas se recuperen durante al menos una semana. Las ratas se alojan en jaulas individuales y se mantienen en una instalación con humedad controlada (30-70 %) y temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas a las 7:00 am) con libre acceso a alimento (Harlan-Teklad, Orange, CA, Dieta para Roedores 8604) y agua. Antes del ensayo se permite que las ratas se habitúen a la instalación para animales durante una semana.

Medición de parámetros cardiovasculares: Los dispositivos de transmisión implantados transmiten mediciones continuas de presión sanguínea (sistólica, diastólica, arterial media, pulso), ritmo cardíaco, temperatura corporal y actividad motora en animales conscientes que se mueven libremente. Estos datos se transmiten a través de radiofrecuencia a un ordenador que guarda los datos en promedios de 1 min usando el software ART de DataSciences. El registro de telemetría se produce durante un periodo de 21 h, comenzando al mediodía y continuando hasta las 9:00 am del día siguiente. Se somete a ensayo un máximo de ocho ratas de una vez, y las mismas ocho ratas se usan para todos los grupos de tratamiento en un diseño intrasujeto.

Tratamiento con el Fármaco: Las ratas se inyectan por vía oral con vehículo o compuesto a la 1:00 pm. Un estudio completo (vehículo + 3 dosis) requiere cuatro sesiones de ensayos separadas, que se producen los lunes-martes y los jueves-viernes. Durante cada una de las sesiones de ensayo, las ocho ratas se dividen en cuatro grupos de tratamiento de modo que cada grupo comprende N = 2 para cualquier sesión dada. Las ratas se vuelven a someter a ensayo en sesiones de ensayos posteriores en un diseño cruzado de modo que hacia el final de las cuatro sesiones, todos los animales reciben todos los tratamientos en un orden pseudoaleatorio, y cada grupo comprende N = 8.

Ensayo de bradicardia a modo de ejemplo: De forma expresa se contempla que las ratas se pueden usar para mostrar que un compuesto de la invención no tiene o sustancialmente no tiene actividad de bradicardia. A modo de ilustración y no delimitación, a las ratas se les administra vehículo o un compuesto de ensayo y a continuación se mide el ritmo cardíaco durante un periodo de 120 min. Ninguna o sustancialmente ninguna reducción del ritmo

cardíaco como respuesta al compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo no presenta actividad sustancialmente ninguna actividad de bradicardia.

Ejemplo 10: Efecto de los Compuestos en Artritis

5 En este estudio se usaron ratas Lewis hembra. Los animales aclimatados se anestesiaron con isoflurano y se les administró la primera inyección de colágeno (día 0). El día 6, se anestesiaron de nuevo para la segunda inyección de colágeno. El colágeno se preparó haciendo una solución de 4 mg/ml en ácido acético 0,01 N. Volúmenes iguales de colágeno y adyuvante de Freund incompleto se emulsionaron a mano mezclando hasta que una perla de este material mantuviera su forma cuando se colocaba en agua. Cada animal recibió 300 µl de las mezclas cada vez, extendidas sobre 3 sitios subcutáneos en el lomo.

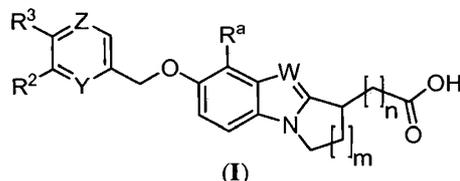
10 El tratamiento (p.o., q.d., volumen de dosificación de 5 ml/kg) comenzó el día 0 y continuó a través del día 16 con vehículo o compuestos administrados a intervalos de 34 h. Las ratas se pesaron los días 0, 3, 6 y 9 a través de 17 y se tomaron mediciones con calibrador de los tobillos los días 9 a 17.

15 El segundo enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC (tiempo de retención: 18 min para las condiciones informadas en el Ejemplo 1.3), se dosificó a 0,3, 1 y 3 mg/kg. A partir de la inspección de la Figura es evidente 14 que el segundo enantiómero aislado después de resolución del compuesto 12 por HPLC presentaba actividad para reducir el diámetro medio del tobillo en la rata. Una reducción del diámetro medio del tobillo en el animal tratado solamente con vehículo en comparación con los animales tratados solamente con vehículo es una indicación de que el compuesto 12 presenta eficacia terapéutica en el ensayo de artritis inducida con colágeno.

20 Los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones a los ejemplos ilustrativos que se exponen en el presente documento.

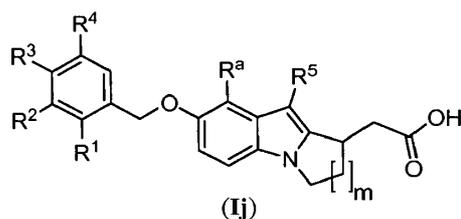
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

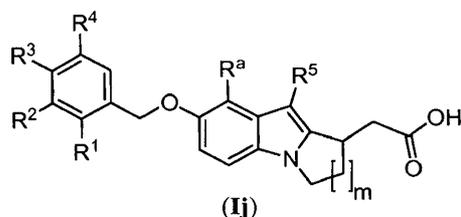
- 10 m es 1 o 2;
 n es 1 o 2;
 Y es N o CR¹;
 Z es N o CR⁴;
 W es N o CR⁵;
- 15 R^a es H o alquilo C₁-C₆;
 cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en donde dicho alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇; y
- 20 R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 1 y n es 1.
- 25 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^a es H.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es CR¹ y R¹ es H.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se selecciona entre H, cloro, ciano, etoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.
- 35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆ y halógeno, en donde dichos alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇.
- 40 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R³ se selecciona entre H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que Z es CR⁴ y R⁴ se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.
- 45 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que W es CR⁵ y R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, ciano, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, heteroarilo y heterociclilo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R⁵ se selecciona entre H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.
- 50 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula (Ij) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

- 5 m es 1 o 2;
 R¹ es H o haloalquilo C₁-C₆;
 R² se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₆, ciano, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y halógeno;
 R³ se selecciona entre H, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C₃-C₇,
 10 cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆ y halógeno, en donde dichos alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ están cada uno
 opcionalmente sustituidos con un grupo cicloalquilo C₃-C₇;
 R⁴ se selecciona entre H, ciano, haloalquilo C₁-C₆, y haloalcoxi C₁-C₆; y
 R⁵ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halógeno y heteroarilo.

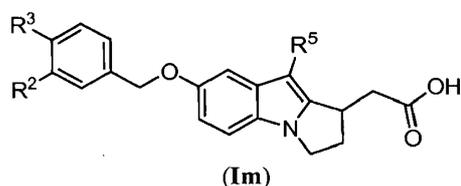
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula (Ij) y sales,
 15 solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

- 20 m es 1 o 2;
 R¹ es H o trifluorometilo;
 R² se selecciona entre H, cloro, ciano, etoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R³ se selecciona entre H, cloro, carboxamida, ciano, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiloxi, ciclopentilo,
 25 ciclopropilmetoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, etoxi, fluorometoxi, isobutilo, isopropoxi, metoxi y metilsulfonilo;
 R⁴ se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y
 R⁵ se selecciona entre H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, etilo, flúor, yodo, metilo, metilsulfonilo y piridin-2-
 ilo.

- 30 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula (Im) y sales,
 solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



35 en la que:

- R² se selecciona entre ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R³ se selecciona entre H, ciclohexilo, ciclopentilo, isobutilo e isopropoxi; y
 40 R⁵ se selecciona entre H, bromo, cloro, ciclobutilo, ciclopropilo, flúor, yodo y metilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales,
 solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 45 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-1-il)acético;

- ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-bromo-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 5 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-ciclopropil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-yodo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-ciclobutil-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético; y
 10 ácido 2-(6-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-3-il)acético.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 15 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-etil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-(piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-carbamoil-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 20 ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-(metilsulfonil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-(1*H*-pirazol-1-il)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 25 ácido 2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 30 ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(4-(fluorometoxi)-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-metoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 35 ácido 2-(7-(4-metoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclopropilenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3,4-dietoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 40 ácido 2-(9-cloro-7-(3-cloro-4-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)enciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-8-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético;
 ácido 2-(2-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético;
 45 ácido 2-(2-(4-isopropoxi-3-(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético;
 ácido 2-(2-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético;
 ácido 2-(2-(3,4-dietoxibenciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético;
 ácido 2-(2-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético; y
 ácido 2-(2-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)enciloxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-9-il)acético.

- 50 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

- 55 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

- 60 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

- 65 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (S)-2-(9-cloro-7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (R)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-9-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]indol-1-il)acético.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

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

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Un proceso para preparar una composición, que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

32. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en un método de tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

33. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en la que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es: cirrosis biliar, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperfusión del miocardio o acné.

34. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.

35. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.

36. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor

S1P1 es artritis psoriática.

- 5 37. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.
38. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.
- 10 39. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.
40. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.
- 15 41. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.
- 20 42. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos.
43. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno autoinmunes.
- 25 44. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorios.
45. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 31, en un método de tratamiento de una infección o una enfermedad microbianas o víricas.
- 30 46. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.
47. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es:
- 35 cirrosis biliar, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo a trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, nefropatía hipertensiva, glomeruloesclerosis, lesión por isquemia-reperusión del miocardio o acné.
- 40 48. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.
49. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.
- 45 50. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis psoriática.
51. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.
- 50 52. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.
53. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.
- 55 54. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.
55. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.
- 60 56. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos.

57. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno autoinmunes.

5 58. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno inflamatorios.

59. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección o una enfermedad microbianas o víricas.

10

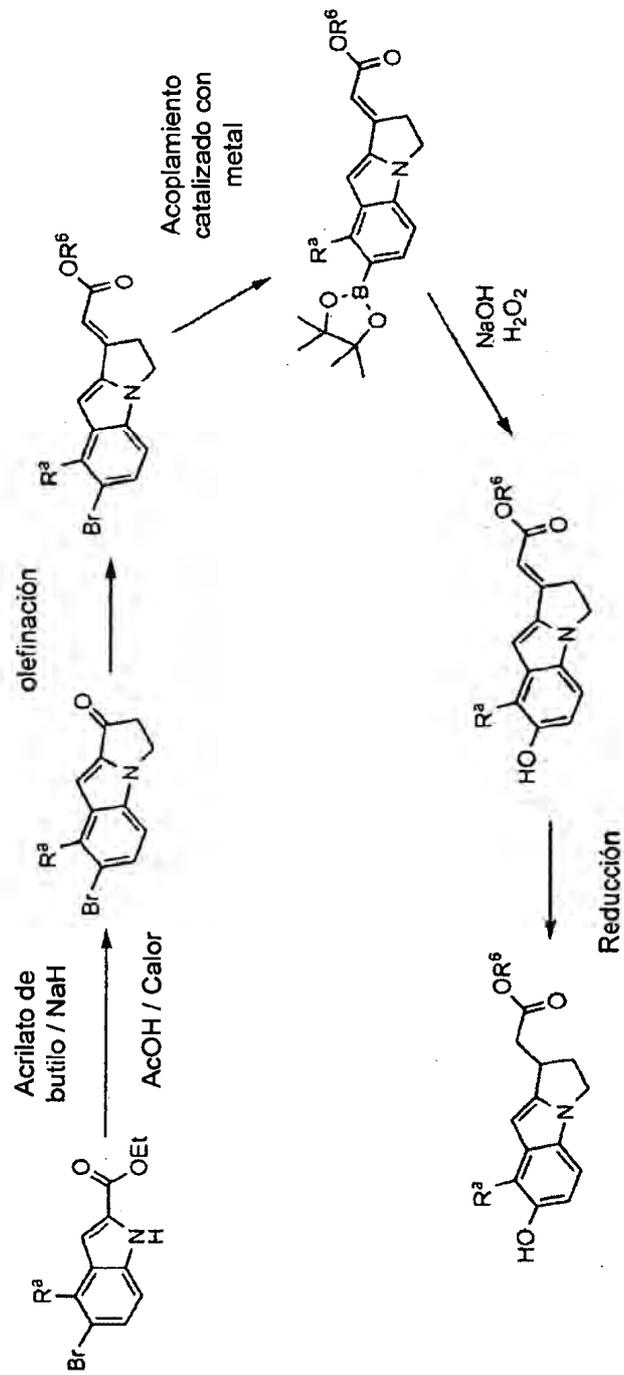


FIGURA 1

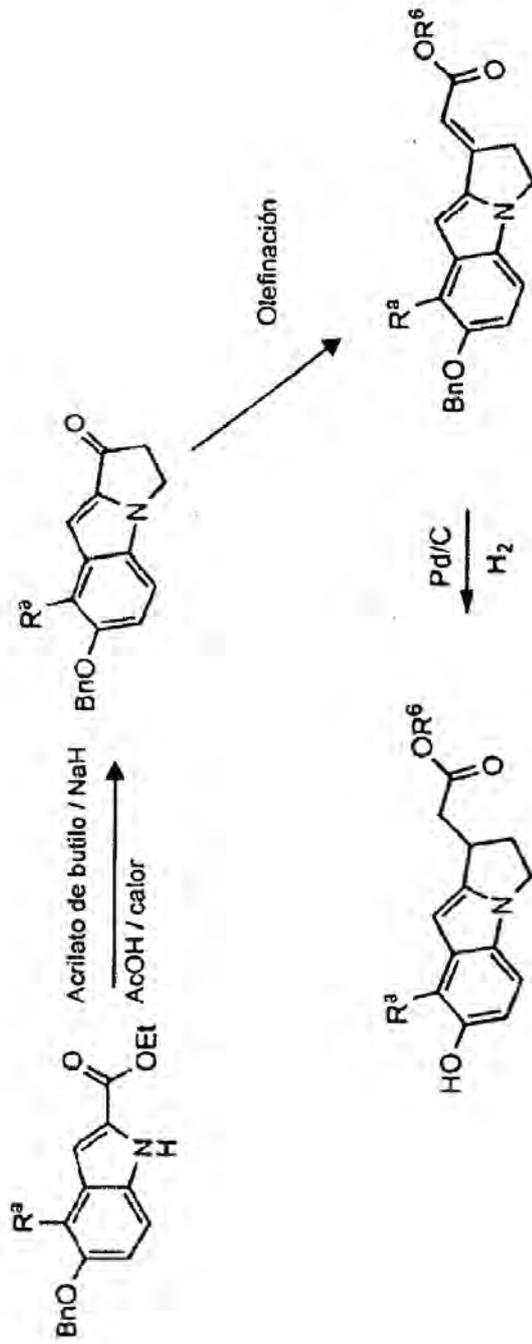


FIGURA 2

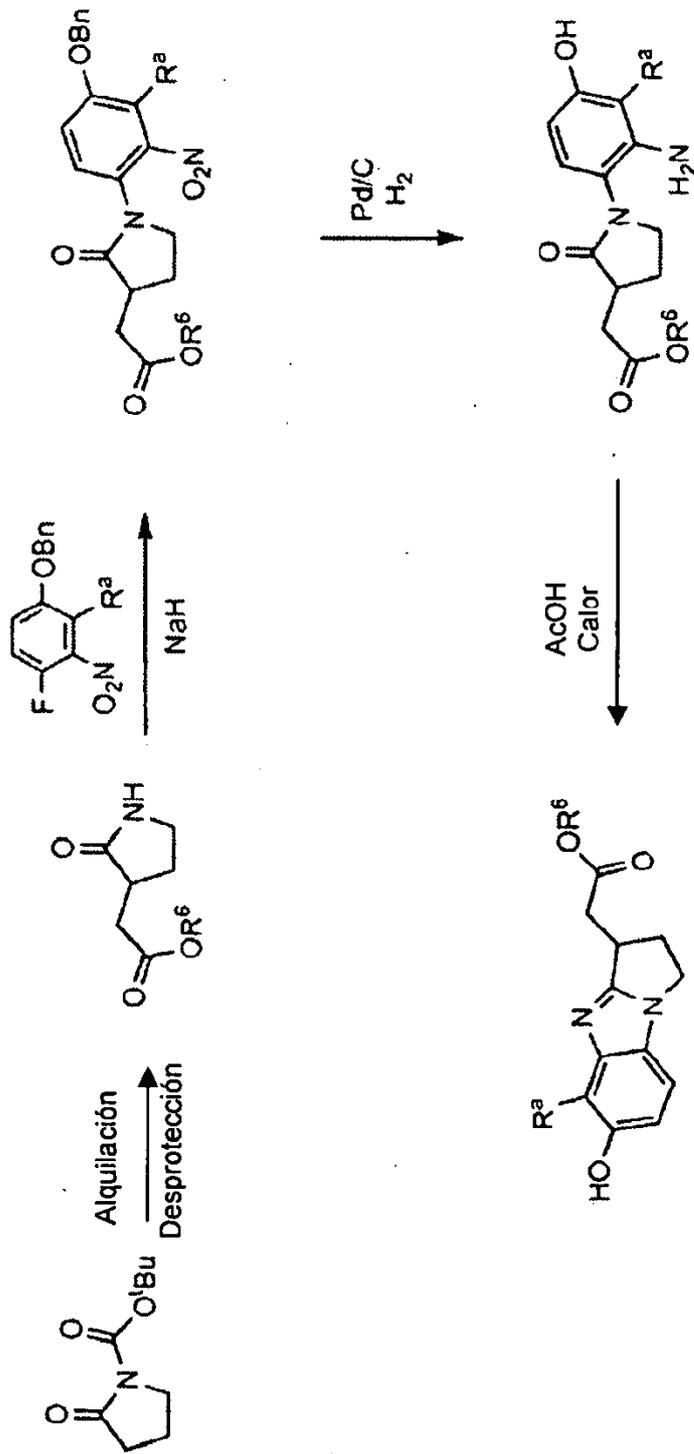


FIGURA 3

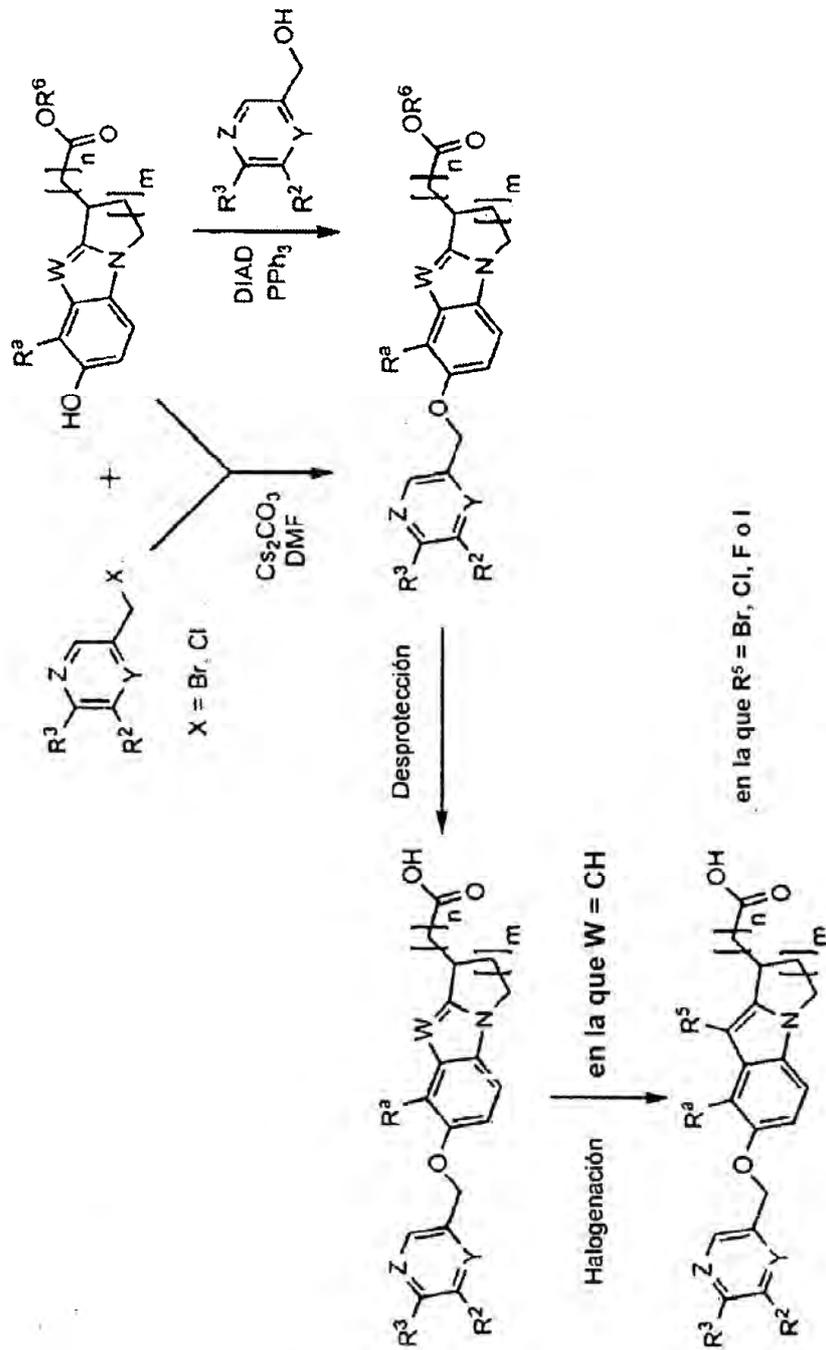


FIGURA 4

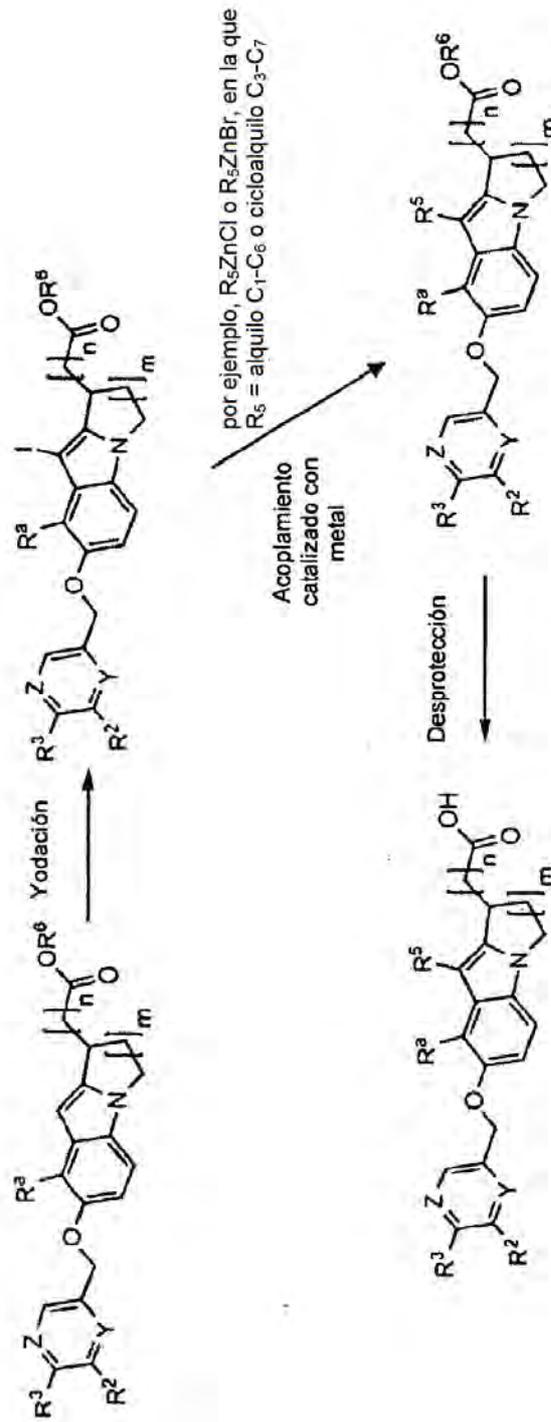


FIGURA 5

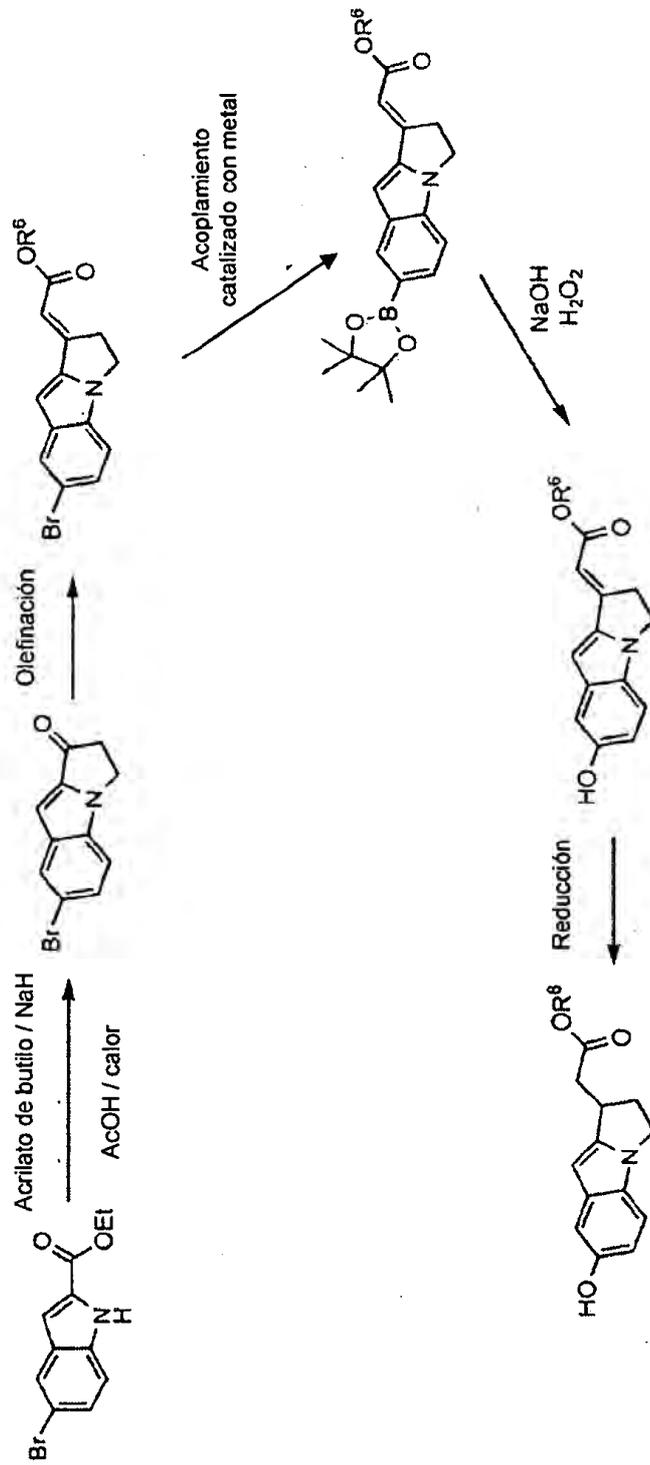


FIGURA 6

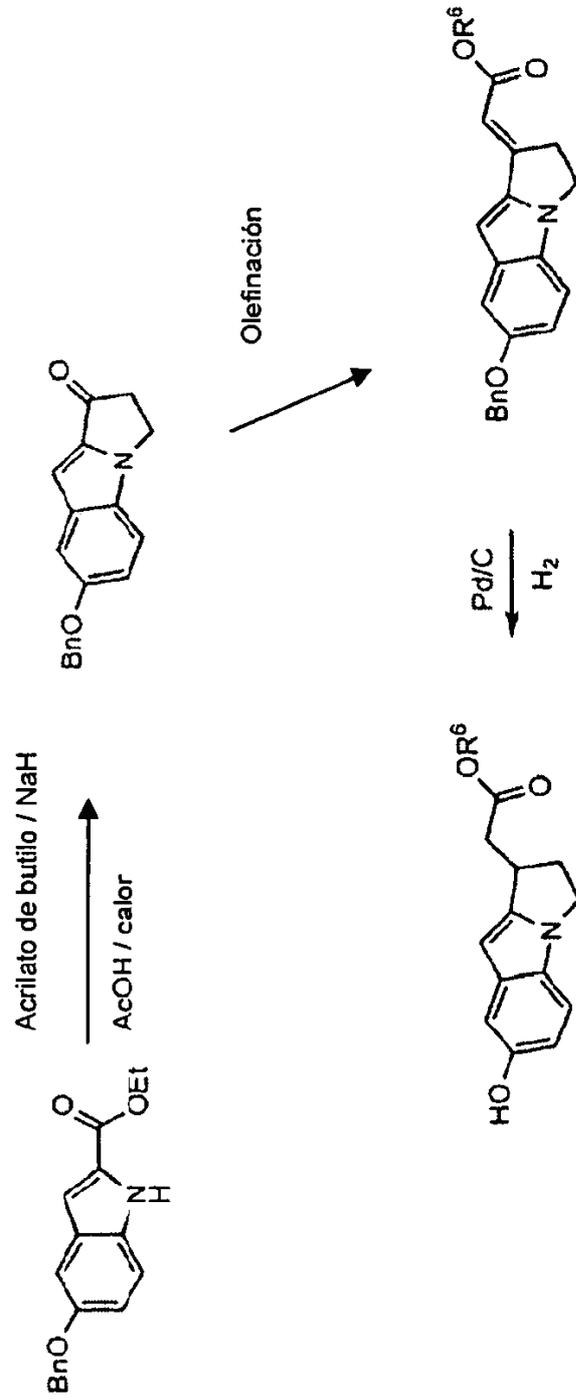


FIGURA 7

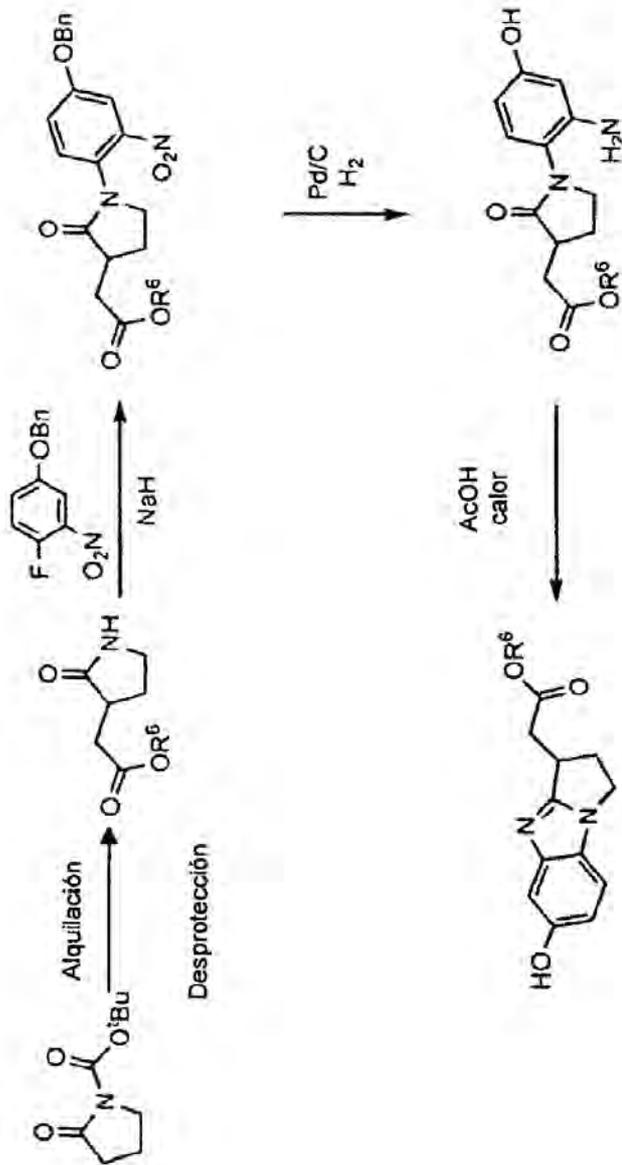


FIGURA 8

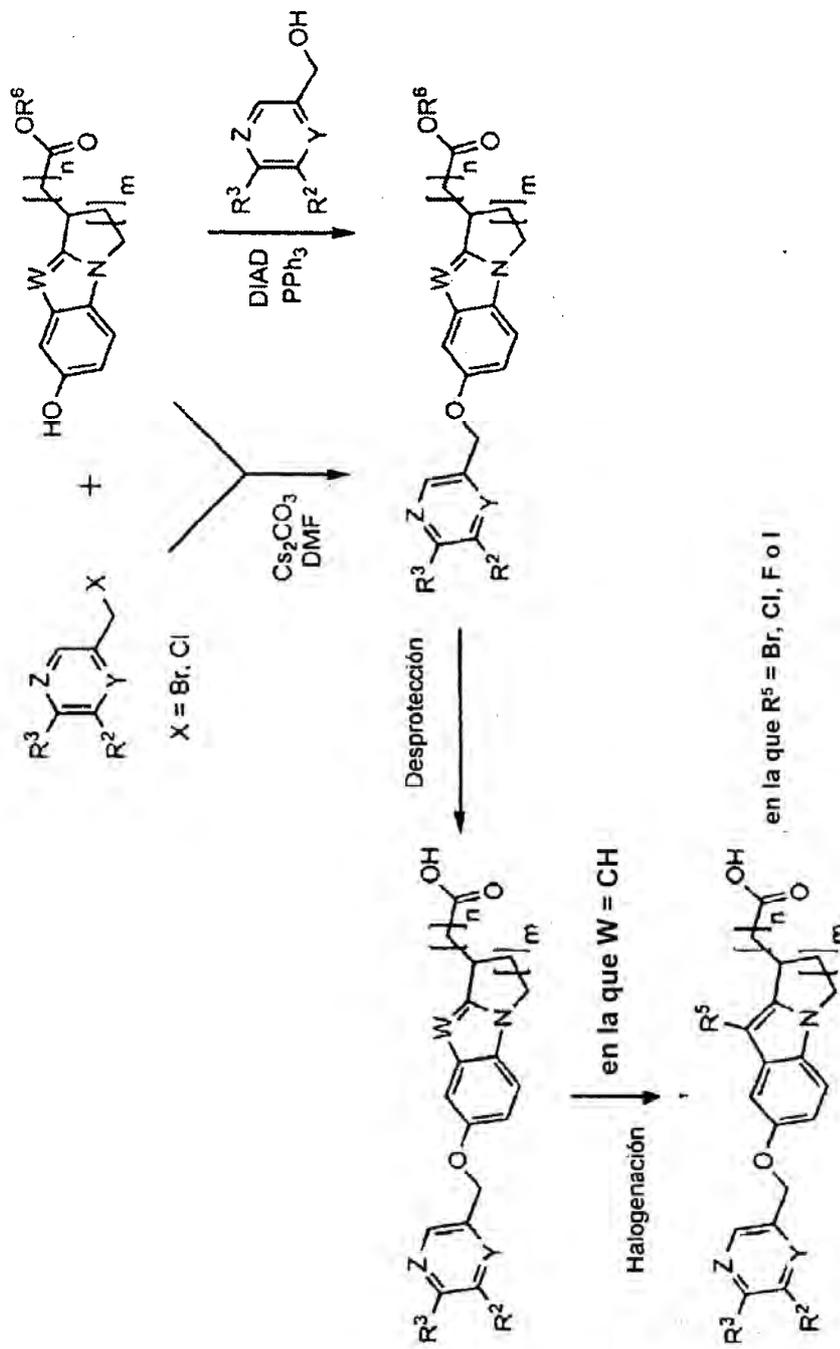


FIGURA 9

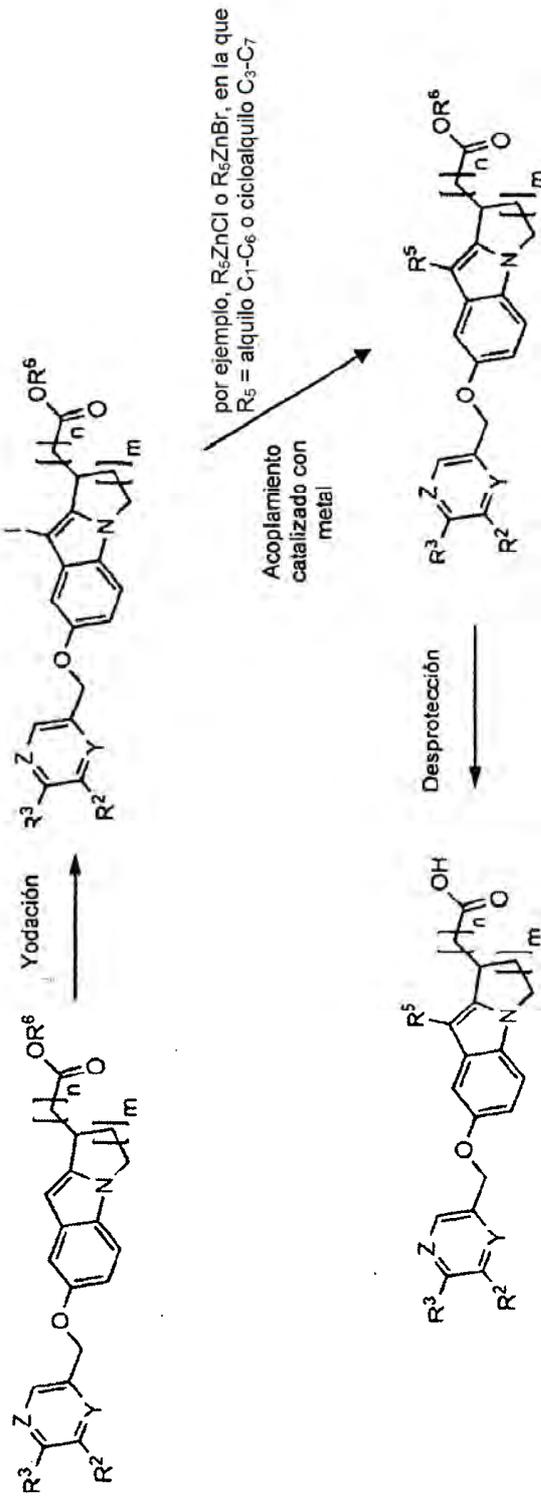


FIGURA 10

**Ensayo de disminución de linfocitos periféricos
(PLL) de ratón (p.o., 5h)**

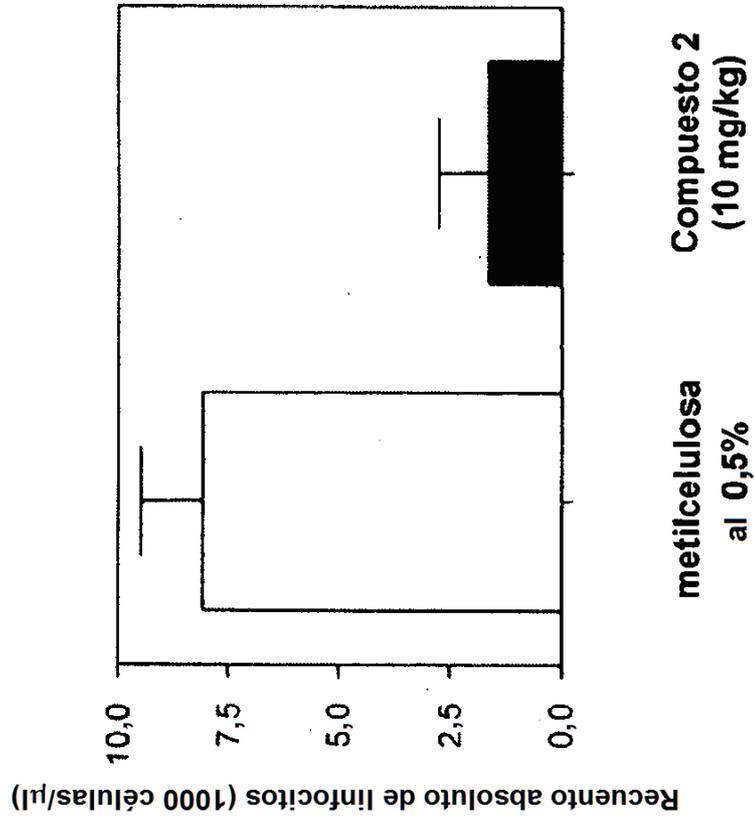


FIGURA 11

Ensayo de disminución de linfocitos periféricos (PLL) de rata (i.v., 5h)

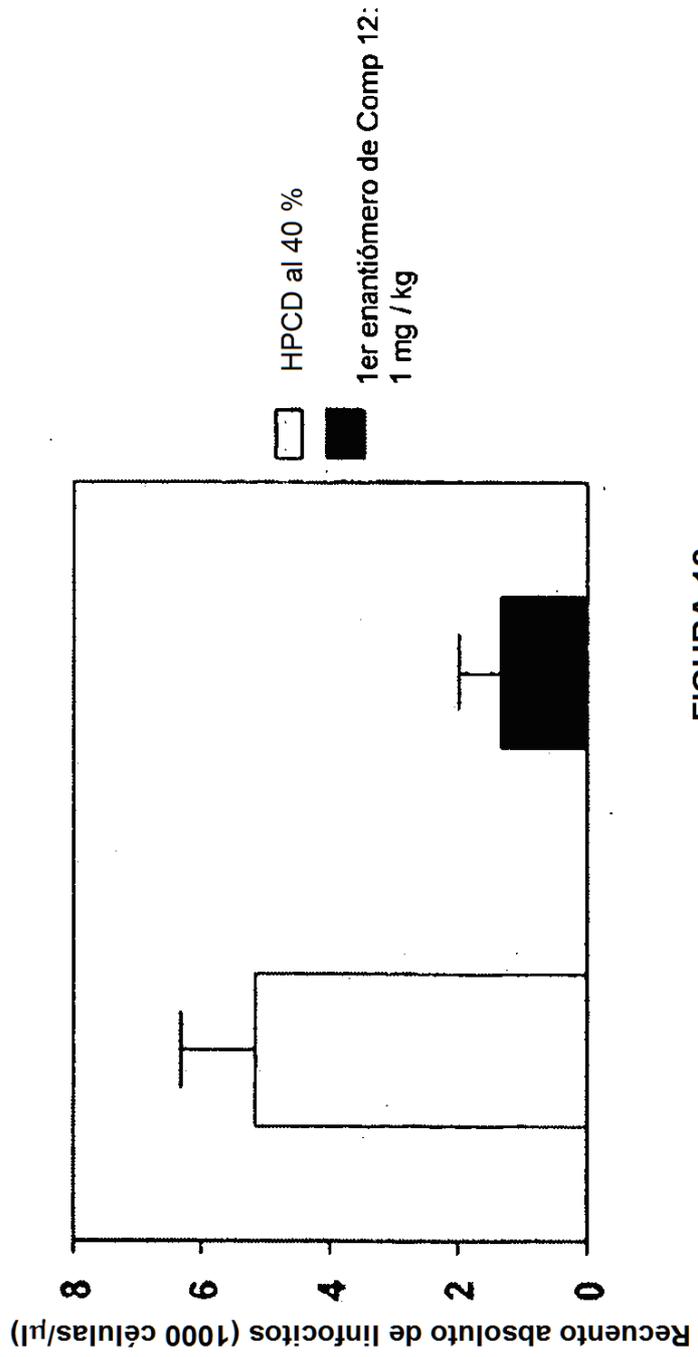


FIGURA 12

**Ensayo de disminución de linfocitos
periféricos (PLL) de rata (i.v., 5h)**

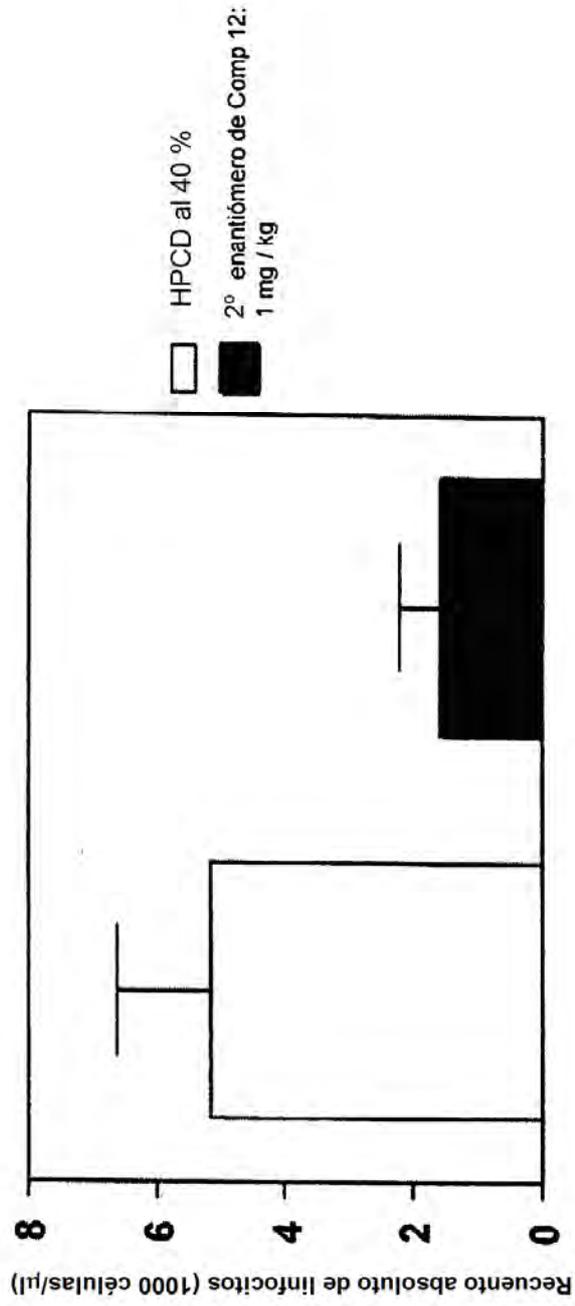


FIGURA 13

Ensayo de artritis inducida por colágeno de
rata (p.o., q.d.)

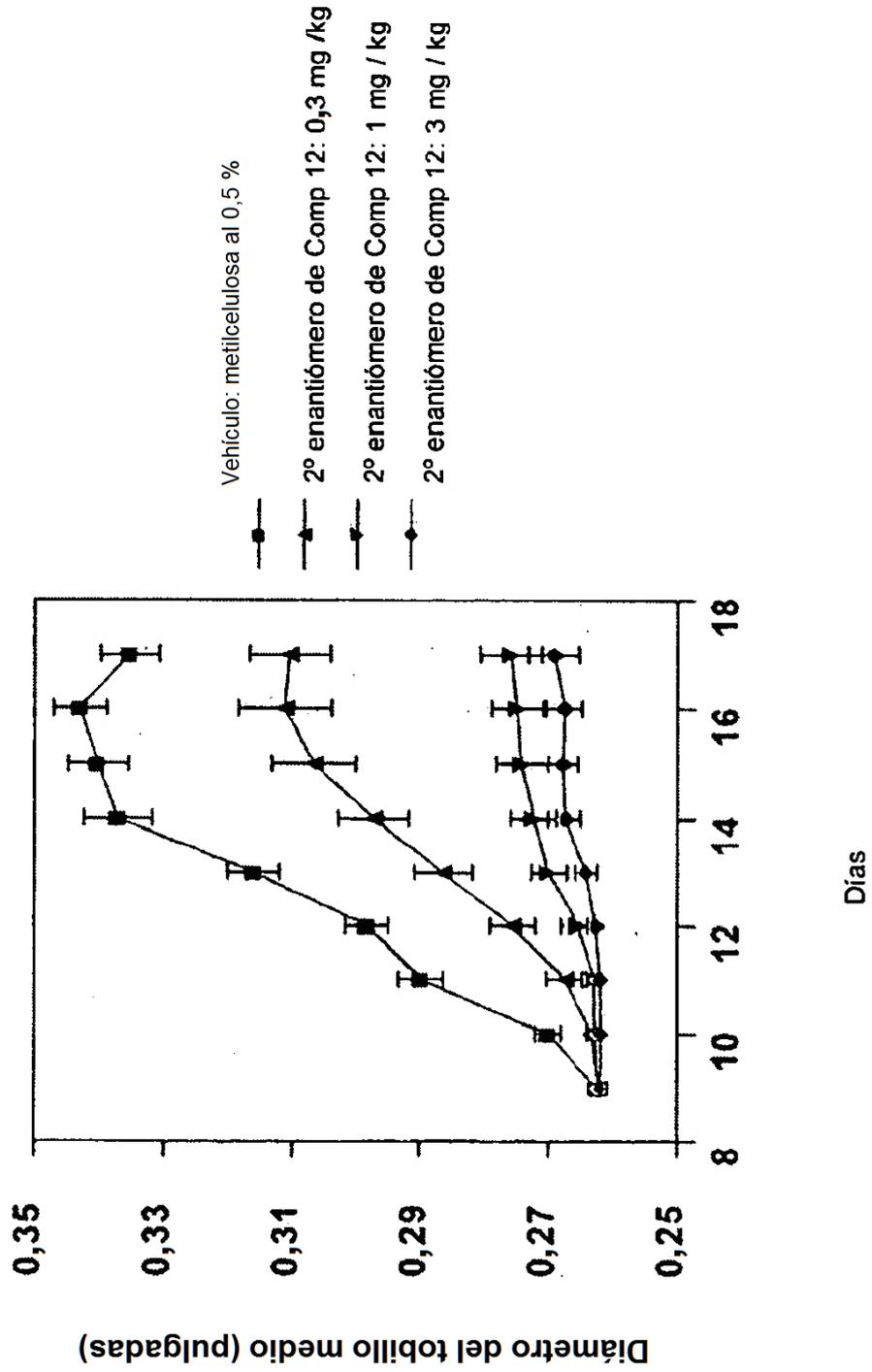


FIGURA 14

Días