

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 731**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/70** (2006.01)  
**C07D 209/88** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2009 PCT/US2009/004265**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2010 WO10011316**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2009 E 09788983 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2326621**

54 Título: **Derivados sustituidos del ácido 1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios**

30 Prioridad:

**23.07.2008 US 135672 P**  
**06.03.2009 US 209374 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.11.2016**

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.;**  
**HAN, SANGDON;**  
**KIM, SUN HEE;**  
**LEHMANN, JUERG;**  
**ULLMAN, BRETT;**  
**MOODY, JEANNE V.;**  
**ZHU, XIUWEN y**  
**STIRN, SCOTT**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 589 731 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 sustituidos del ácido 1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios

5 En el presente documento se describen determinados derivados sustituidos del ácido 1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético de fórmula (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que muestran propiedades farmacológicas útiles, por ejemplo, como agonistas del receptor S1P1. También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que contienen compuestos descritos en el presente documento y métodos para usar los compuestos y composiciones descritos en el presente documento en el tratamiento de trastornos asociados a S1P1, por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, infecciones o enfermedades microbianas e infecciones o enfermedades víricas.

15 **Antecedentes**

En el presente documento se describen compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen al menos actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias y/o hemostáticas, por ejemplo, por el hecho de modular el tráfico de leucocitos, secuestrar linfocitos en tejidos linfoides secundarios, y/o potenciar la integridad vascular.

20 La presente invención se centra, en parte, en abordar una necesidad no satisfecha de agentes inmunosupresores, tales como aquellos que puedan tener disponibilidad por vía oral, que tengan eficacia terapéutica al menos para enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), rechazo de trasplantes, cáncer y/o afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular que están asociadas a la angiogénesis que puedan ser patógenas (por ejemplo, como puede ser el caso de la inflamación, el desarrollo tumoral y la aterosclerosis) con menos efectos secundarios como el deterioro de las respuestas inmunitarias a la infección sistémica.

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

40 Se ha demostrado que los agonistas del receptor de S1P que tienen actividad agonista en el receptor S1P1 inducen linfopenia de manera rápida y reversible (también citado como reducción de linfocitos periféricos (RLP); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Esto se logra mediante una inmunosupresión clínicamente útil gracias al secuestro de células T y B en tejidos linfoides secundarios (nódulos linfáticos y placas de Peyer) y por lo tanto apartados de los 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). Este secuestro de los linfocitos, por ejemplo en los nódulos linfáticos, se considera una consecuencia del antagonismo funcional propiciado por agonista concurrente del receptor S1P1 en células T (mediante lo cual se reduce la capacidad de S1P para movilizar la egrésión de las células T desde los nódulos linfáticos) y del agonismo persistente del receptor S1P1 en el endotelio de los nódulos linfáticos (de tal forma que aumenta la función de barrera que se opone a la transmigración de los linfocitos (Matloubian et al., *Nature*, 427:355-360, 2004; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007). Se ha comunicado que el agonismo solamente del receptor S1P1 es suficiente para lograr el secuestro de los linfocitos (Sanna et al., *J Biol Chem.*, 279:13839-13848, 2004) y que esto se produce sin impedir las respuestas inmunitarias a la infección sistémica (Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001; Brinkmann et al., *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001).

55 Ese agonismo de los receptores S1P1 endoteliales tiene un papel más amplio en la promoción de la integridad vascular, soportado por trabajos que implican al receptor S1P1 en la integridad capilar en la piel y pulmones de ratón (Sanna et al., *Nat Chem Biol.*, 2:434-441, 2006). La integridad vascular puede verse comprometida por procesos inflamatorios, por ejemplo, aquellos que puedan producirse a causa de septicemia, traumatismos importantes y cirugía que dan lugar a una lesión pulmonar aguda o a un síndrome del distrés respiratorio (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003).

60 Un agonista del receptor de S1P ejemplar que tiene actividad agonista en el receptor S1P1 es FTY720 (fingolimod), un agente inmunosupresor que actualmente se encuentra en fase de ensayo clínico (Martini et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007). FTY720 actúa como profármaco que se fosforila *in vivo*; el derivado 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 demostrado que FTY720 induce linfopenia de manera rápida y reversible (también citada como reducción de linfocitos periféricos (RLP); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Esto se logra mediante una inmunosupresión clínicamente útil gracias al secuestro de

células T y B en tejidos linfoides secundarios (nódulos linfáticos y placas de Peyer) y por lo tanto apartados de los 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).

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

10 Se ha comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en al menos: un modelo de rata de miocarditis autoinmunitaria y un modelo de ratón de miocarditis vírica aguda (Kiyabayashi et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000; Miyamoto et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1713-1718, 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, que se sugiere que es principalmente mediante el receptor S1P1 basándose en el trabajo usando el agonista del receptor S1P1 SEQ2871 (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); un modelo de ratón para la inflamación de las vías respiratorias y la inducción de hiperreactividad bronquial (Sawicka et al., *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003); un modelo de ratón para dermatitis atópica (Hohno et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004); un modelo de ratón para lesión por isquemia-reperfusión (Kaudel et al., *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007); un modelo de ratón para lupus eritematoso sistémico (LES) (Okazaki et al., *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002; Herzinger et al., *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007); modelos de rata para 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 autoinmunitaria (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 del cerebro después de lesión cerebral traumática (LCT) (Zhang et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007); un modelo de ratón para injerto de enfermedad de la arteria coronaria y enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) (Hwang et al., *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor et al., *Blood*, 110:3480-3488, 2007). Los resultados *in vitro* sugieren que FTY720 puede tener eficacia terapéutica para enfermedades inflamatorias relacionadas con  $\beta$ -amiloide, incluyendo enfermedad de Alzheimer (Kaneider et al., *FASEB J.*, 18:309-311, 2004). Se ha comunicado que KRF-203, un agonista del receptor de S1P que tiene actividad agonista en el receptor S1P1, tiene eficacia terapéutica en un modelo de rata para miocarditis autoinmunitaria (Ogawa et al., *BBRC*, 361:621-628, 2007). Usando el agonista del receptor S1P1 SEW2871, se ha demostrado que el agonismo de los receptores S1P1 endoteliales previene las interacciones monocito proinflamatorio/endoteliales en el endotelio vascular diabético de tipo I (Whetzel et al., *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) y protege a la vasculatura frente a las interacciones monocito/endoteliales mediadas por TNF $\alpha$  (Bolick et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:976-981, 2005).

40 Además, Se ha comunicado de FTY720 tiene eficacia terapéutica en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) en ratas y ratones, un modelo para la esclerosis múltiple humana (Brinkmann et al., *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002; Fujino et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003; Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004; Rausch et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004; Kataoka et al., *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005; Brinkmann et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Balatoni et al., *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007). Además, se ha descubierto que FTY720 tiene eficacia terapéutica para la esclerosis múltiple en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de fase II para la esclerosis múltiple recurrente-remitente, se observó que FTY720 reduce el número de lesiones detectadas mediante obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) y 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 & Therapeutics*, 115:84-105, 2007). FTY720 se encuentra actualmente en estudios de fase III de esclerosis múltiple recurrente-remitente (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 comunicado que FTY720 tiene actividad antivírica. Se han presentado datos específicos acerca del modelo de ratón del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), en el que se infectó a los ratones con la cepa Armstrong o del clon 13 de LCMV (Premenko-Lanier et al., *Nature*, 454, 894,2008).

60 Se ha comunicado que FTY720 impide la migración de las células dendríticas infectadas con *Francisella tularensis* al nódulo linfático del mediastino, reduciendo de este modo la colonización bacteriana de este. La *Francisella tularensis* está asociada a la tularemia, la infección ulcerogranular, la infección respiratoria y la enfermedad tifoidea (E. Bar-Haim et al., *PLoS Pathogens*, 4(11): e1000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

65

Recientemente se ha comunicado que altas dosis a corto plazo de FTY720 redujeron rápidamente los infiltrados oculares en la uveoretinitis autoinmunitaria experimental. Cuando se administra en los estadios tempranos de la inflamación ocular, FTY720 previno rápidamente el daño retinal. Se comunicó que no solo previene la infiltración de los tejidos diana, sino que también reduce la infiltración existente (Raveney et al., Arch. Ophthalmol. 126(10), 1390, 2008).

Se ha comunicado que el tratamiento con FTY720 alivió la osteoporosis inducida por ovariectomía en ratones mediante la reducción de osteoclastos maduros unidos a la superficie ósea. Los datos proporcionaron muestras de que S1P controla el comportamiento migratorio de los precursores de osteoclastos, que regulan de manera dinámica la homeostasia mineral ósea (Ishii et al., Nature, publicación anticipada en línea, 8 de febrero de 2009, doi:10.1038/nature07713).

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

También se ha comunicado que el agonismo del receptor S1P1 media la migración de células madre neurales hacia las áreas lesionadas del sistema nervioso central (SNC), 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 implicado en la inhibición de la proliferación de queratinocitos (Sauer et al., J. Biol. Chem., 279:38471-38479, 2004), lo que es coherente con los informes de que 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 puede quedar bloqueado, y la inflamación asociada a factores patogénicos significativos del acné (Koreck et al., Dermatology, 206:96-105, 2003; Webster, Cutis, 76:4-7, 2005).

Se ha comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir la angiogénesis patológica, tal como la que puede suceder en el desarrollo tumoral. Se considera que la inhibición de la angiogénesis por FTY720 implica 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 comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para inhibir el crecimiento tumoral primario y metastásico en un modelo de melanoma de ratón (LaMontagne et al., Cancer Res., 66:221-231, 2006). Se ha comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de ratón de carcinoma hepatocelular metastásico (Lee et al., Clin. Cancer Res., 11:84588466, 2005).

Se ha comunicado que la administración oral de FTY720 a ratones bloqueó de manera potente la permeabilidad vascular inducida por VEGF, un proceso importante asociado al angiogénesis, inflamación, y afecciones patológicas, tales como septicemia, 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 de trasplantes, se sabe que los inmunosupresores clásicos, tales como ciclosporina A y FK506, provocan varios efectos secundarios no deseables, incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad para las células  $\beta$  y malestar gastrointestinal. Existe una necesidad no satisfecha en el trasplante de órganos de un inmunosupresor sin estos efectos secundarios que se eficaz como monoterapia o en combinación con un inmunosupresor clásico para inhibir la migración de, *por ejemplo*, células T reactivas a aloantígeno al tejido injertado, prolongando de este modo la supervivencia del injerto.

Se ha demostrado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en el rechazo de trasplantes tanto como monoterapia como en combinación sinérgica con un inmunosupresor clásico, incluyendo ciclosporina A, FK506 y RAD (un inhibidor de mTOR). Se ha demostrado que, a diferencia de los inmunosupresores clásicos, ciclosporina A, FK506 y RAD, FTY720 tiene eficacia para prolongar la supervivencia del injerto sin inducir inmunosupresión general, y se cree que esta diferencia en la acción farmacológica 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 comunicado que el agonismo del receptor S1P1 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en modelos de aloinjerto de piel de ratón y de rata (Lima et al., Transplant Proc., 36:1015-1017, 2004; Yan et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 16:3679-3683, 2006). Se ha comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki et al., Transpl. Immunol., 4:252-255, 1996). Se ha comunicado que FTY720 actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel de rata (Yanagawa et al., J. Immunol., 160:5493-5499, 1998), que actúa sinérgicamente con la ciclosporina A y con FK506 para prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata, y que actúa sinérgicamente con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del aloinjerto renal canino y la

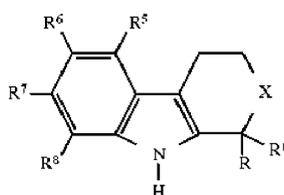
supervivencia del aloinjerto renal de mono (Chiba et al., Cell Mol. Biol., 3:11-19, 2006). Se ha comunicado que KRP-203, un agonista del receptor de S1P, tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto en un modelo de aloinjerto de piel de rata y tanto como monoterapia como en combinación sinérgica con ciclosporina A en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Shimizu et al., Circulation, 111:222-229, 2005). También se ha comunicado que KRP-203 tiene eficacia terapéutica en combinación con el micofenolato de mofetilo (MMF; un profármaco para el que el metabolito activo es el ácido micofenólico, un inhibidor de la biosíntesis de purinas) para prolongar la supervivencia del aloinjerto tanto en un modelo de aloinjerto renal de rata como en un modelo de aloinjerto cardíaco de rata (Suzuki et al., J. Heart Lung Transplant, 25:302-209, 2006; Fujishiro et al., J. Heart Lung Transplant, 25:825-833, 2006). Se ha comunicado que un agonista del receptor S1P1, Auk954, en combinación con una dosis subterapéutica de RAD001 (Certican/Everolimus, un inhibidor de mTOR) puede prolongar la supervivencia del aloinjerto cardíaco de rata (Pan et al., Chemistry & Biology, 13:1227-1234, 2006). En un modelo de aloinjerto de intestino delgado de rata, se ha comunicado que FTY720 actúa de manera sinérgica con la ciclosporina A para prolongar la supervivencia del injerto de intestino delgado (Sakagawa et al., Transpl. Immunol., 13:161-168, 2004). Se ha comunicado que FTY720 tiene eficacia terapéutica en un modelo de injerto de islote de ratón (Fu et al., Transplantation, 73:1425-1430, 2002; Liu et al., Microsurgery, 27:300-304, 2007) y en un estudio usando células de islote humanas para evidenciar la ausencia de efectos perjudiciales en la función de los islotes humanos (Truong et al., American Journal of Transplantation, 7:2031-2038, 2007).

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

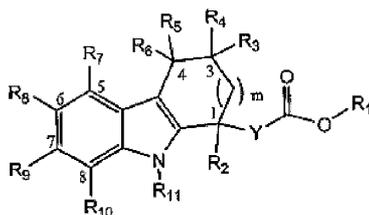
Se ha comunicado que FTY720 impide el inicio de la hipersensibilidad de contacto (HSC) murina. La transferencia adoptiva de células de nódulo linfático inmunizadas de ratones tratados con FTY720 durante la fase de sensibilización fue virtualmente incapaz de inducir respuesta de HSC en los receptores (D. Nakashima et al., J. Investigative Dermatology (128(12), 2833-2841, 2008).

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

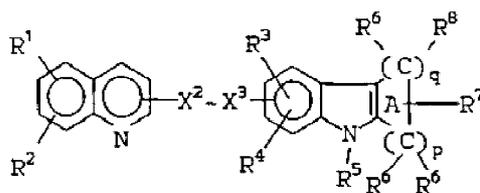
El documento US 5.830.911 (American Home Products, 3 de noviembre de 1998) describe determinados compuestos de la fórmula siguiente que supuestamente son útiles en el tratamiento de trastornos artríticos, cáncer colorrectal, y enfermedad de Alzheimer. En la fórmula, -X- es -O- o -C-, y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona entre diversas alternativas, con la salvedad de que, en cualquier caso, al menos uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> sea ciano (es decir, -CN).



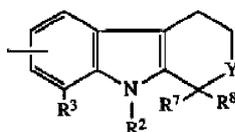
El documento WO 2006/034337 A2 (Wyeth; 30 de marzo de 2006) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles para el tratamiento de las infecciones por VHC (virus de la hepatitis C). En la fórmula, la variable "m" se define como 0 o 1; se define que Y abarca -CH<sub>2</sub>-; y cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, y se define que R<sub>11</sub> abarca -H. Se define que R<sub>8</sub> abarca "arilalcoxi de 7 a 12 átomos de carbono", y se define que "arilo" abarca fenilo opcionalmente sustituido; sin embargo, los sustituyentes opcionales pueden no ser cicloalquilo.



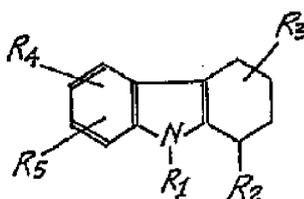
El documento EP 0 468 785 A2 (Merck Frosst Canada Inc.; 29 de enero de 1992) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente inhiben la biosíntesis de leucotrienos, y supuestamente son útiles como agentes anti-asmáticos, anti-alérgicos, anti-inflamatorios, y citoprotectores y para el tratamiento de la diarrea, hipertensión, angina, agregación plaquetaria, espasmo cerebral, alumbramiento prematuro, aborto espontáneo, dismenorrea y migraña.



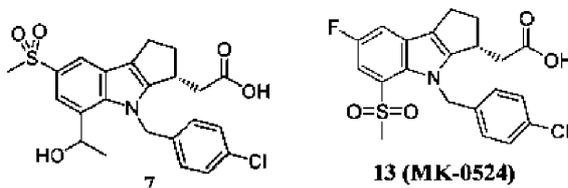
El documento WO 91/06537 A2 (American Home Products Corp.; 16 de mayo de 1991) describe una serie de compuestos de la fórmula general A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-B, que supuestamente tienen actividad inhibidora de lipooxigenasa, inhibidora de fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), y actividad antagonista de leucotrienos, y que supuestamente son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como la artritis reumatoide, colitis ulcerosa, psoriasis, y otras reacciones de hipersensibilidad inmediata; las afecciones obstructivas de las vías respiratorias naso-bronquiales mediadas por leucotrienos, tales como la rinitis alérgica y el asma alérgica bronquial; y como agentes citoprotectores gástricos. Entre las diversas alternativas para el grupo -B en la fórmula general A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-B se encuentra un grupo de la siguiente fórmula, en el que Y es -CH<sub>2</sub>- u -O-.



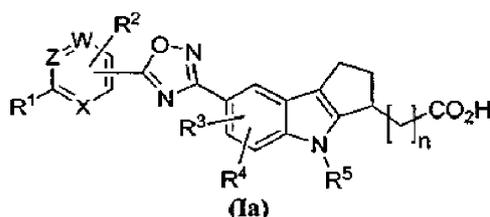
El documento GB 1 436 893 (Schering Aktiengesellschaft; 26 de mayo de 1976) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente tienen propiedades reductoras del azúcar, antifúngicas, inhibidoras de la fertilidad y antiinflamatorias.



Sturino et al., J. Med. Chem., 2007, Vol. 50, n.º 4, págs. 794-806, describe estudios de un antagonista del receptor D2 de prostaglandinas citado como MK-0524 (véase el esquema 2 en la página 796 del mismo), así como algunos compuestos relacionados estructuralmente. El esquema 1 (en la página 795 del mismo) describe la síntesis de un análogo citado como compuesto 7. El sustituyente "en la parte superior derecha", -S(=O)<sub>2</sub>Me está presente en todos los intermedios. El esquema 2 (en la página 796 del mismo) describe la síntesis de MK-0524. El sustituyente "en la parte superior izquierda", -F, está presente en todos los intermedios. La figura 2 (en la página 797 del mismo) muestra, como compuesto 17, el intermedio mostrado como compuesto 6 en el esquema 1. La figura 3 (en la página 798 del mismo) muestra análogos radiomarcados de los compuestos 6, 7, 11, 12, y 13 mostrados en los esquemas 1 y 2.

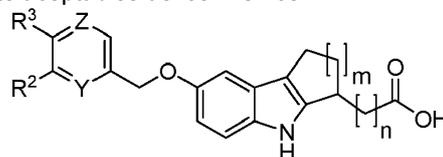


El documento WO 2009/078983 A1 (Arena Pharmaceuticals, Inc.; 25 de junio de 2009) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que son útiles en el tratamiento de trastornos asociados a S1P1, por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, acné, infecciones y enfermedades microbianas, e infecciones o enfermedades víricas.



**Resumen de la invención**

Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

5 en la que:

m es 1;  
 n es 1 o 2;  
 10 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

20 En una realización, n es 1.

En una realización, Y es CR<sup>1</sup>.

En una realización, R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 En una realización, R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo.

En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

30 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

En una realización, R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

35 En una realización, Z es CR<sup>4</sup>.

En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

40 En una realización, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en los que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

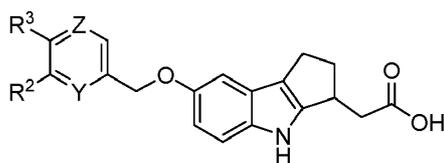
45 En una realización, R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

En una realización, R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

50 En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y trifluorometilo.

55 En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

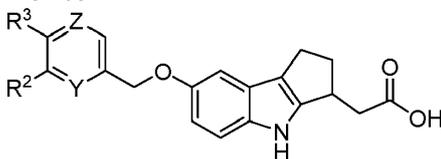


(Ik)

en la que:

- 5 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

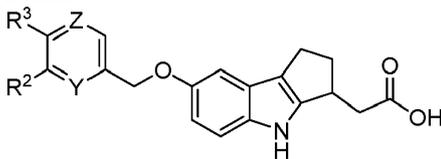


(Ik)

en la que:

- 15 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

20 En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (Ik) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

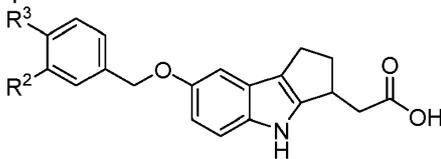


(Ik)

en la que:

- 25 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y trifluorometilo.

35 En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables en los que:



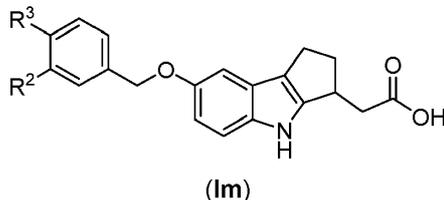
(Im)

en la que:

- 40 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5 en la que:

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y  
R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

10 En una realización, el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15 Ácido 2-(7-(4-ciclohexil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 2);  
ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 3);  
ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 9);  
20 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12);  
ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 17);  
ácido 2-(7-((6-ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 19);  
25 ácido 2-(7-(4-ciclobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 21);  
y  
ácido 2-(7-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 22).

30 En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido 2-(7-(4-ciclohexil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 2).

35 En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 3).

40 En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 9).

45 En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

50 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12).

En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

55 ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 17).

En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

ácido 2-(7-((6-ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

5 ácido 2-(7-(4-ciclobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 21).

En una realización, el compuesto se selecciona entre el siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

10 ácido 2-(7-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 22).

15 Una realización es una sal seleccionada entre la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma:

Sal de calcio del ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

20 Una realización es una sal seleccionada entre la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma:

Sal de L-arginina del ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

25 Una realización es un hidrato que es:

Sal de D-lisina del ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato.

30 Una realización es un solvato que es:

Sal de (R)-1-fenilamina de solvato de acetonitrilo de ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

35 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal, hidrato, o solvato del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Un tercer aspecto de la invención es un proceso para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto, sal, hidrato o solvato del primer aspecto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto, sal, hidrato, o solvato del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, para su uso en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

En una realización, el tratamiento es tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

50 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cirrosis biliar, cáncer psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, o acné.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.

55 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis psoriásica.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.

60 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.

65 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

5 Un quinto aspecto de la invención es el uso de un compuesto, sal, hidrato, o solvato del primer aspecto, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

10 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cirrosis biliar, cáncer psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I, o acné.

15 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis psoriásica.

20 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.

25 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.

En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.

30 En una realización, dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

### Descripción detallada

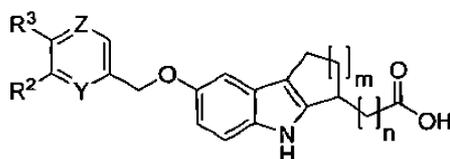
35 En el presente documento se describen compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen selectividad respecto del receptor S1P3. El receptor S1P3, y no el receptor S1P1, se ha implicado directamente en la bradicardia (Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839-13848, 2004). Un agonista del receptor S1P1 frente a al menos el receptor S1P3 tiene ventajas frente a las terapias actuales gracias a una ventana terapéutica mejorada, permitiendo una mejor tolerabilidad con una mayor dosificación y por lo tanto una eficacia mejorada como terapia. También se describen en el presente documento compuestos que son agonistas del receptor S1P1 y que no muestran o que no muestran sustancialmente actividad para la bradicardia.

45 Los agonistas del receptor S1P1 son útiles para tratar o prevenir afecciones en donde la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P1 está en orden, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos inflamatorios, y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular o que se relacionan con la angiogénesis que puedan ser patológicas.

50 En el presente documento se describen compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen buenas propiedades y actividades biológicas generales y que tienen una eficacia que es sustancialmente al menos la de los compuestos anteriores con actividad en el receptor S1P1.

55 La cita de cualquier referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva no debe entenderse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior para la presente solicitud.

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

en la que:

m es 1 o 2;

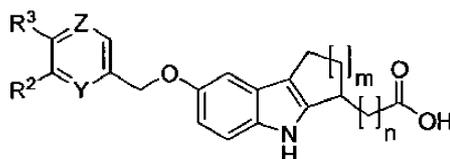
n es 1 o 2;

5 Y es N o CR<sup>1</sup>;

Z es N o CR<sup>4</sup>; y

10 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

en la que:

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

20 Y es N o CR<sup>1</sup>;

Z es N o CR<sup>4</sup>; y

25 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en la que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

En el presente documento se describen compuestos que son agonistas del receptor S1P1 que tienen al menos actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias y/o hemostáticas, por ejemplo, por el hecho de modular el tráfico de leucocitos, secuestrar linfocitos en tejidos linfoides secundarios, y/o potenciar la integridad vascular.

30 Los agonistas del receptor S1P1 son útiles para tratar o prevenir afecciones en donde la supresión del sistema inmunitario o el agonismo del receptor S1P1 está en orden, tales como enfermedades y trastornos mediados por linfocitos, rechazo de trasplantes, enfermedades y trastornos autoinmunitarios, enfermedades y trastornos inflamatorios (por ejemplo, afecciones inflamatorias agudas y crónicas), cáncer y afecciones que tienen un defecto subyacente en la integridad vascular que están asociadas a la angiogénesis que puedan ser patológicas (por ejemplo, como puede ser el caso de la inflamación, desarrollo tumoral y aterosclerosis). Dichas afecciones donde la supresión del sistema inmunitario o el 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 autoinmunitarios, 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 psoriásica y artritis reumatoide, diabetes, incluyendo diabetes de tipo I, enfermedades desmielinizantes, incluyendo esclerosis múltiple, lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo lesión por isquemia-reperfusión renal y cardíaca, enfermedad inflamatoria de la piel, incluyendo psoriasis, dermatitis atópica y acné, enfermedades hiperproliferativas de la piel, incluyendo acné, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, asma, uveítis, miocarditis, alergia, aterosclerosis, inflamación cerebral, incluyendo enfermedad de Alzheimer y reacción inflamatoria cerebral después de una lesión cerebral traumática, enfermedad del sistema nervioso central, incluyendo lesión de la médula espinal o infarto cerebral, angiogénesis patológica, incluyendo la que puede suceder en el crecimiento tumoral primario y metastásico, artritis reumatoide, retinopatía diabética y aterosclerosis, cáncer enfermedad pulmonar crónica, lesión pulmonar aguda, síndrome del distrés respiratorio agudo, septicemia y similares.

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato o una forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

10 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 se selecciona del grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

20 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 se selecciona del grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

30 En el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

35 En el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno autoinmunitario en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento se describen métodos para tratar el cáncer en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

45 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

50 En el presente documento se describen métodos para tratar la psoriasis en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

55 En el presente documento se describen métodos para tratar la artritis reumatoide en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

60 En el presente documento se describen métodos para tratar la enfermedad de Crohn en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento se describen métodos para tratar el rechazo de trasplantes en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento se describen métodos para tratar la esclerosis múltiple en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

5 En el presente documento se describen métodos para tratar el lupus eritematoso sistémico en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

10 En el presente documento se describen métodos para tratar la colitis ulcerosa en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

15 En el presente documento se describen métodos para tratar la diabetes de tipo I en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

20 En el presente documento se describen métodos para tratar el acné en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

25 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

30 En el presente documento se describen métodos para tratar un trastorno asociado al receptor S1P1 en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica del mismo, en el que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

35 En el presente documento se describen métodos para tratar la gastritis en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

40 En el presente documento se describen métodos para tratar la polimiositis en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

45 En el presente documento se describen métodos para tratar la tiroiditis en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

50 En el presente documento se describen métodos para tratar el vitiligo en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

55 En el presente documento se describen métodos para tratar la hepatitis en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

60 En el presente documento se describen métodos para tratar la cirrosis biliar en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo.

65 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

60 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento, de una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

65 En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado del grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de

Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

5 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento, de una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado del grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

10 En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos.

15 En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario.

En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

20 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25 En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor de S1P1 seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

30 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

35 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplantes.

40 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

45 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

50 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo I.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del acné.

55 En el presente documento se describe el uso de los compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en el que el trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

60 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento, de una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, o una composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en el que el trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

65 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación

de un medicamento para el tratamiento de la polimiositis.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tiroiditis.

5 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del vitiligo.

10 En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hepatitis.

En el presente documento se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la cirrosis biliar.

15 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

20 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, para su uso en un método para el tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

25 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

30 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado entre el grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

35 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado entre el grupo que consiste en: una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, una enfermedad o trastorno inflamatorio, cáncer psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis  
40 ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por linfocitos.

45 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio.

50 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.

55 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I y acné.

60 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la psoriasis.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la artritis reumatoide.

65

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

5 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del rechazo de trasplante.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

10 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

15 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes de tipo I.

20 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del acné.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en el que el trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

25 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina, para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1 en el que el trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o enfermedad microbiana o una infección o enfermedad vírica.

30 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la gastritis.

35 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la polimiositis.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la tiroiditis.

40 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento del vitíligo.

También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la hepatitis.

45 También se describe en el presente documento los compuestos descritos en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la cirrosis biliar.

50 También se describen en el presente documento procesos para preparar una composición que comprenden mezclar un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento procesos para preparar una composición que comprenden mezclar un compuesto descrito en el presente documento, una sal, un hidrato o solvato, una forma cristalina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

## 55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **figura 1** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto 7 para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratones en comparación con vehículo.

60 La **figura 2** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del compuesto 5 para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratones en comparación con vehículo.

La **figura 3** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados del ácido 1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético, mediante acoplamiento de los haluros o alcoholes de aril metilo con 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo. La posterior hidrólisis de la funcionalidad éster proporciona compuestos de fórmula **(Ia)** en los que "m" es 1 y "n" es 1.

65 La **figura 4** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de un intermedio halogenado del ácido

1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético, mediante acoplamiento de los haluros de aril metilo con 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo. La posterior funcionalización en el halógeno aromático y la hidrólisis de la funcionalidad éster proporciona compuestos de fórmula (Ia) en los que "m" es 1 y "n" es 1.

5 La **figura 5** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de intermedios de alcohol usados en la preparación de los compuestos de fórmula (Ia). El esquema de síntesis muestra la funcionalización en el halógeno aromático mediante acoplamiento catalizado por metal, seguido de conversión del grupo hidroxilo a un resto de triflato. El posterior reemplazo del triflato con diversos grupos funcionales mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metal y la reducción del resto éster produjo los intermedios de alcohol.

10 La **figura 6** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de intermedios de bromuro usados en la preparación de los compuestos de fórmula (Ia). El esquema de síntesis muestra la funcionalización en el halógeno aromático mediante acoplamiento catalizado por metal o desplazamiento nucleófilo. La posterior bromación del grupo metilo produce los intermedios de bromuro.

15 La **figura 7** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratones en comparación con vehículo.

20 La **figura 8** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad del 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) para reducir el recuento absoluto de linfocitos periféricos en ratas en comparación con vehículo.

25 La **figura 9** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad de tres dosis diferentes del 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) para reducir el diámetro medio del tobillo en ratas en comparación con vehículo.

30 La **figura 10** muestra los resultados de un experimento que midió la capacidad de tres dosis diferentes del 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) para que tenga eficacia en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) en comparación con vehículo.

35 La **figura 11** muestra los resultados de un experimento en el que no se mostró o no de manera sustancial una reducción de la frecuencia cardíaca en respuesta al tratamiento de ratas con el 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) en comparación con vehículo.

40 La **figura 12** ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) para una forma cristalina del 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29).

45 La **figura 13** ilustra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para el 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29).

50 La **figura 14** ilustra un análisis de absorción de humedad para el 2º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29).

55 La **figura 15** ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) para una forma cristalina de la sal de Ca del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.32).

60 La **figura 16** ilustra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la sal de Ca del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.32).

65 La **figura 17** ilustra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de Ca del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.32).

70 La **figura 18** ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) para una forma cristalina de la sal de D-lisina del 1º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.34).

75 La **figura 19** ilustra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la sal de D-lisina del 1º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.34).

80 La **figura 20** ilustra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de D-lisina del 1º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.34).

85 La **figura 21** ilustra una vista de una molécula que parece ser el 1º enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC con un tiempo de retención de 9,1 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29).

90 La **figura 22** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de derivados del ácido 1,2,3,4-(tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético, mediante la síntesis de indol de Fisher. La posterior hidrólisis y descarboxilación proporciona compuestos de fórmula (Ia), en los que "m" es 1 y "n" es 1.

95 La **figura 23** ilustra un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) para una forma cristalina de la sal de L-arginina del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.33).

100 La **figura 24** ilustra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la sal de L-arginina del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.33).

105 La **figura 25** ilustra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la sal de L-arginina del 2º

enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.33).

La **figura 26** ilustra un análisis de absorción de humedad para la sal de L-arginina del 2º enantiómero del compuesto **12** (tal como se describe en el ejemplo 1.33).

## 5 Definiciones

Por claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo del presente documento de patente.

10 El término "**agonista**" pretende significar un resto que interactúa con y activa a un receptor acoplado a proteína G, tal como el receptor S1P1, de tal forma que se puede iniciar de este modo una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, un agonista activa una respuesta intracelular tras la unión al receptor, o potencia la unión de GTP a una membrana. Un agonista descrito en el presente documento puede ser 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).

15 El término "**antagonista**" pretende referirse a un resto que se une de manera competitiva al receptor en 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 puede inhibir de este modo las respuestas intracelulares por un agonista o agonista parcial. Un antagonista no reduce la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o de un agonista parcial.

20 El término "**hidrato**", tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

25 El término "**solvato**", tal como se usa en el presente documento, significa un compuesto descrito en el presente documento o una sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para su administración a seres humanos en cantidades residuales.

30 La expresión "**que necesita tratamiento**" y la expresión "**que lo necesita**", cuando se refieren al tratamiento se usan de manera intercambiable para hacer referencia a una valoración hecha por un profesional sanitario (por ejemplo, médico, personal de enfermería, practicante de enfermería, etc. en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que necesita un individuo o animal o que se beneficiará del tratamiento. Esta valoración se efectúa basándose en diversos factores que se encuentran en el ámbito de la experiencia del profesional sanitario, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o el animal está enfermo, o enferma como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que es tratable mediante los compuestos descritos en el presente documento.

40 Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse de un modo protector o preventivo; o pueden usarse los compuestos descritos en el presente documento para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

45 El término "**individuo**" pretende hacer referencia a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos, o primates y lo más preferentemente, seres humanos.

50 La expresión "**agonista inverso**" pretende hacer referencia a un resto que se une a la forma endógena del receptor o a la forma activada de manera constitutiva del receptor y que inhibe la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel basal normal de actividad que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial, o reduce la unión de GTP a una membrana. En algunas realizaciones, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos un 30%. La respuesta intracelular basal puede inhibirse en presencia del agonista inverso en al menos un 50%. La respuesta intracelular basal puede inhibirse en presencia del agonista inverso en al menos un 75%, en comparación con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

55 El término "**modular**" o "**modulación**" pretende hacer referencia a un aumento o una reducción en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

60 La expresión "**composición farmacéutica**" pretende hacer referencia a una composición que comprende al menos un principio activo; incluyendo, pero sin limitación, sales, solvatos e hidratos de los compuestos descritos en el presente documento 1, mediante lo cual la composición es susceptible de ser investigada respecto de un resultado especificado eficaz en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos habituales en la materia entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un principio activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

65

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" pretende hacer referencia a la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, profesional sanitario o por un individuo, que incluye uno o más de lo siguiente:

- 5 (1) Prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección pero que aún no padece o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad;
- 10 (2) Inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología y/o la sintomatología); y
- (3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o la sintomatología).

#### 15 GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

El término "**alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 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 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y similares.

El término "**alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un radical de 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(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-metilbutilo [es decir, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], *n*-hexilo y similares.

El término "**alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un radical alquilo unido a un radical -NH- en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, isobutilamino, *terc*-butilamino y similares.

El término "**alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> unido al azufre de un radical sulfona que tiene la fórmula: -S(O)<sub>2</sub>- 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, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo y similares.

El término "**carboxamida**" pretende indicar el grupo -CONH<sub>2</sub>.

El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" pretende indicar el grupo -CO<sub>2</sub>H; también denominado como un grupo de ácido carboxílico.

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

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

El término "**cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>**" 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.

El término "**haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se define en el presente documento, que se une directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "**haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>**" pretende indicar un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con entre un halógeno hasta completamente sustituido, en el que un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> completamente sustituido puede representarse por la fórmula C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub> en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando está presente más de un halógeno, los halógenos pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan 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.

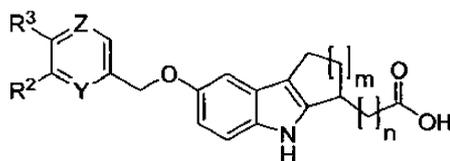
El término "**halógeno**" o "**halo**" pretende indicar un grupo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 El término "**heteroarilo**" pretende indicar un sistema de anillo aromático que contiene de 5 a 14 átomos aromáticos en el anillo que puede ser un anillo sencillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados, en el que al menos un átomo del anillo aromático es un heteroátomo seleccionado entre, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. 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 y triazinilo y similares. Algunas realizaciones contienen de 8 a 14 átomos en el anillo, por ejemplo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo y isobenzofurano y similares.

- El término "**heterocíclico**" o "**heterocíclico**" 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)<sub>2</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con oxo, formando de este modo un grupo carbonilo. En algunas realizaciones, los átomos de azufre del anillo están opcionalmente sustituidos con átomos oxo, formando de esta manera un grupo tiocarbonilo. El grupo heterocíclico puede estar unido/fijado a cualquier átomo del anillo disponible, por ejemplo, carbono en el anillo, nitrógeno en el 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, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperzín-1-ilo, piperzín-2-ilo, piperzín-3-ilo, piperzín-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, tiomorfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo y similares.

#### COMPUESTOS:

- Se describen en el presente documento ciertos compuestos de Fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

en la que:

- 40 m, n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y y Z tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anteriormente y a continuación.

- Se describen en el presente documento compuestos, solvatos y/o hidratos de compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, y solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, en los que los compuestos son como se describen en el presente documento.

- Se apreciará que ciertas características descritas en el presente documento que, con fines de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse junto con una única realización. Por el contrario, diversas características descritas en el presente documento que, con fines de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, m, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y y Z) contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo, (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im) se describen específicamente en el presente documento como si cada una y toda combinación se mencionase individualmente de forma explícita, en la medida en 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 enumerados 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 describen específicamente en el presente documento como si cada una y toda subcombinación de grupos químicos

y subcombinación de usos e indicaciones médicas se mencionase individual y explícitamente en el presente documento.

5 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 no hidrógeno. El sustituyente o grupo no 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 permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

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

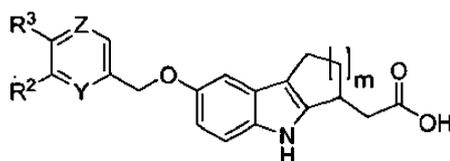
20 Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen todos los isótopos de los átomos que aparecen en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

25 Se entiende y se aprecia que los compuestos de Fórmula (Ia) y las fórmulas relacionadas con los mismos pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos descritos en el presente documento se extienden a e incluyen todos estos enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, racematos. Se entiende que la Fórmula (Ia) y las fórmulas usadas a lo largo de esta divulgación pretenden representar todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

#### La variable "n"

35 En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se representan por la Fórmula (Ic) como se ilustra a continuación:

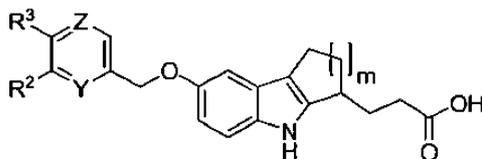


(Ic)

40 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.

45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se representan por la Fórmula (Ie) como se ilustra a continuación:



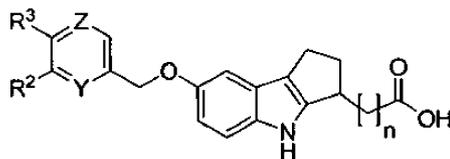
(Ie)

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.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se representan por la Fórmula (Ig) como se ilustra a continuación:

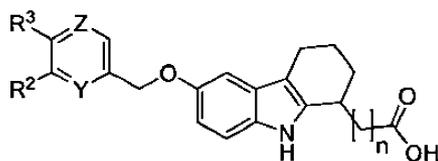


(Ig)

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

En algunas realizaciones, m es 2.

10 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se representan por la Fórmula (Ii) como se ilustra a continuación:



(Ii)

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 y Z

En algunas realizaciones, Y es N o CR<sup>1</sup> y Z es N o CR<sup>4</sup>.

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

20 En algunas realizaciones, Y es N y Z es CR<sup>4</sup>.

En algunas realizaciones, Y es CR<sup>1</sup> y Z es N.

25 En algunas realizaciones, Y es CR<sup>1</sup> y Z es CR<sup>4</sup>.

En algunas realizaciones, Y es N.

En algunas realizaciones, Y es CR<sup>1</sup>.

30 En algunas realizaciones, Z es N.

En algunas realizaciones, Z es CR<sup>4</sup>.

### 35 El grupo R<sup>1</sup>

40 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

45 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es H.

50 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es trifluorometilo.

**El grupo R<sup>2</sup>**

5 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

10 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

15 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es H.

20 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es ciano.

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es trifluorometoxi.

25 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

**El grupo R<sup>3</sup>**

30 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

35 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

40 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

45 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y heterociclilo.

50 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, carboxamida, cloro, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi, ciclopropilo, ciclopropilmetoxi, ciclohexilmetilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, etilamino, isobutilo, isopropoxi, metilsulfonilo, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

55 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, isobutilo, isopropoxi, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es H.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es cloro.

60 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclobutilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

65 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es isobutilo.

5 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es isopropoxi.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es neopentilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es propilo.

10 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es pirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es trifluorometoxi.

15 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es carboxamida.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciano.

20 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopentiloxi.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclopropilmetoxi.

25 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es ciclohexilmetilo.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es etilamino.

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilsulfonilo.

30 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es 1,2,3-tiadiazol-4-ilo.

#### **El grupo R<sup>4</sup>**

35 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

40 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

45 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

50 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H.

55 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es ciano.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es trifluorometilo.

60 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es trifluorometoxi.

#### **Ciertas combinaciones**

65 Algunas realizaciones descritas en el presente documento 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 CR<sup>1</sup>;

Z es N o CR<sup>4</sup>;

5 R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y heterociclilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10

Algunas realizaciones descritas en el presente documento 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 CR<sup>1</sup>;

Z es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;

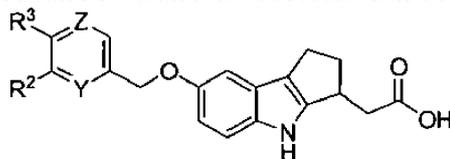
20

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 3,3-difluorpirrolidin-1-ilo, isobutilo, isopropoxi, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y trifluorometilo.

25

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



(Ik)

en la que:

Y es N o CR<sup>1</sup>;

30

Z es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido

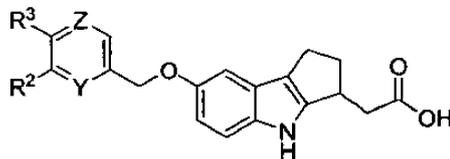
35

con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; y

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40

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



(Ik)

en la que:

Y es N o CR<sup>1</sup>;

45

Z es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

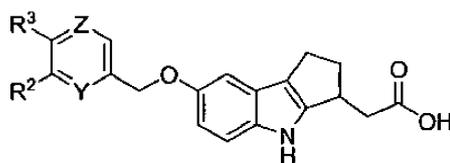
R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y heterociclilo; y

50

R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

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



(Ik)

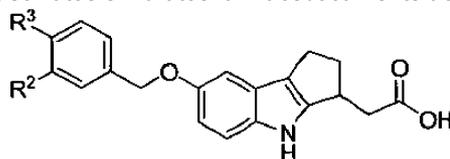
en la que:

- 5 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, carboxamida, cloro, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo,  
 10 ciclopentilo, ciclopropilo, ciclopropilmetoxi, ciclohexilmetilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, etilamino, isobutilo,  
 isopropoxi, metilsulfonilo, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

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

- 15 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 20 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 3,3-  
 difluoropirrolidin-1-ilo, isobutilo, isopropoxi, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano y trifluorometilo.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento pertenecen a compuestos seleccionados entre  
 25 compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

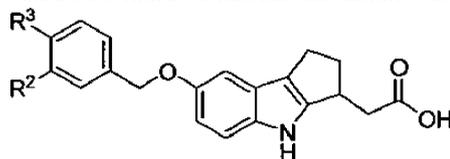


(Im)

en la que:

- 30 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno,  
 heteroarilo y heterociclilo, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido  
 con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

35 Algunas realizaciones descritas en el presente documento pertenecen a compuestos seleccionados entre  
 compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

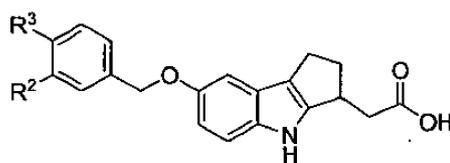


(Im)

en la que:

- 40 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno y heterociclilo.

45 Algunas realizaciones descritas en el presente documento pertenecen a compuestos seleccionados entre  
 compuestos de Fórmula (Im) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Im)

en la que:

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y

5 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, carboxamida, cloro, ciano, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentiloxi, ciclopropilo, ciclopropilmetoxi, ciclohexilmetilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, etilamino, isobutilo, isopropoxi, metilsulfonilo, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

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

R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y

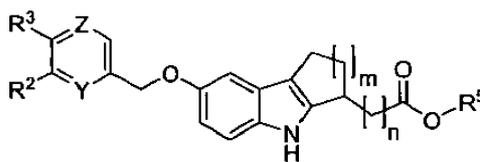
R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, cloro, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, isobutilo, isopropoxi, neopentilo, propilo, pirrolidin-1-ilo, trifluorometoxi y trifluorometilo.

15

### Ésteres y profármacos

También se describen en el presente documento 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):

20



(IIa)

m, n, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z y W tienen las mismas definiciones que se han descrito en el presente documento, anteriormente y a continuación, y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es etilo.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es *tert*-butilo.

30 Con fines de brevedad, 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, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Y, Z y W, se aplican a Compuestos de Fórmula (IIa) como si se desvelasen cada uno individualmente con la presente con referencia específica a la Fórmula (IIa).

35 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IIa) como intermedios sintéticos útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (Ia).

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IIa) como ésteres de compuestos, descritos y mostrados en el presente documento, tales como los compuestos en la Tabla A, donde R<sup>5</sup> es etilo.

40 También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IIa) como ésteres de compuestos, descritos y mostrados en el presente documento, tales como los compuestos en la Tabla A, donde R<sup>5</sup> es *tert*-butilo.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IIa) como profármacos útiles para la administración de los compuestos de Fórmula (Ia).

45

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IIa) útiles como profármacos de los compuestos de Fórmula (Ia).

50 También se describe en el presente documento cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo mostrado en la Tabla A.

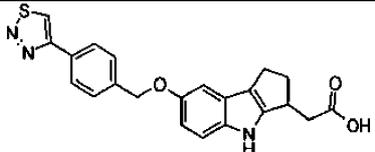
En la siguiente tabla, un asterisco (\*) indica un compuesto de referencia.

Tabla A

Comp. n.º	Estructura química	Nombre químico
1 *		ácido (S)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
2		ácido 2-(7-(4-ciclohexil-3-(trifluorometil)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
3		ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
4 *		ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
5 *		ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
6 *		ácido (R)-2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
7 *		ácido 2-(7-(3-ciano-4-(trifluorometoxi)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
8 *		ácido 2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
9		ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético

10 *		ácido 2-(7-(3,5-bis(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
11 *		ácido 2-(7-((5-isopropoxipirazin-2-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
12		ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
13 *		ácido 2-(7-(4-(pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
14 *		ácido 2-(7-(4-isobutil-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
15 *		ácido 2-(7-(4-neopentil-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
16 *		ácido 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
17		ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
18 *		ácido 2-(7-(4-propil-3-(trifluorometil)enciloxi) -1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
19		ácido 2-(7-((6-ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
20 *		ácido 2-(7-((6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético

21		ácido 2-(7-(4-ciclobutil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
22		ácido 2-(7-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
23 *		ácido 2-(7-((6-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b] indol-3-il)acético
24 *		ácido 2-(7-(4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
25 *		ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
26 *		ácido 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
27 *		ácido 2-(7-(4-(etilamino)-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
28 *		ácido 2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
29 *		ácido 2-(7-(4-carbamoil-3-trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
30 *		ácido 2-(7-(4-(metilsulfonil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
31 *		ácido 2-(7-(4-(pirazin-2-il) benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético

32 *		ácido 2-(7-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético
------	---	--

Además, los compuestos individuales y géneros químicos descritos en el presente documento, por ejemplo, aquellos compuestos encontrados en la **Tabla A**, incluyendo los diastereómeros y enantiómeros de los mismos, incluyen todas las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 También se describe en el presente documento cada diastereómero, cada enantiómero y mezclas de los mismos de cada compuesto y la fórmulas genéricas desveladas en el presente documento como si cada uno se desvelase individualmente con la designación estereoquímica específica para cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (tales como, por HPLC quiral, recristalización de mezclas diastereoméricas y similares) o  
10 síntesis selectiva (tales como por síntesis selectivas enantioméricas y similares) de los isómeros individuales se realiza mediante la aplicación de diversos métodos que se conocen bien por los médicos en la técnica.

15 Los compuestos de la Fórmula (Ia) descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos bibliográficos publicados 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 la desprotección pueden 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 Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen cada combinación de una o más sales seleccionadas entre el siguiente grupo y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de las mismas:

25 Sal de calcio del ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético; y  
Sal de L-arginina del ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

30 También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se describen en el presente documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 También se describe en el presente documento un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, normalmente mezclando de manera uniforme los compuestos activos con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones necesarias y después, en caso necesario, dar forma a la mezcla resultante en una forma deseada.

45 Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes y disgregantes de compresión pueden usarse en los comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden encontrarse en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones y jarabes acuosos u oleosos. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Pueden añadirse a las preparaciones líquidas aditivos adicionales, tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, aromas y colorantes. Las formas de dosificación parenteral  
50 pueden prepararse disolviendo el compuesto tal como se describe en el presente documento en un vehículo líquido adecuado y esterilizar por filtración la solución antes de rellenar y sellar un vial o ampolla adecuado. Estos son solo algunos ejemplos de los múltiples métodos adecuados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

55 Un compuesto descrito en el presente documento puede formularse en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, aparte de aquellos mencionados en el presente documento, se conocen en la técnica; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*)

60

Aunque es posible que, para su uso en la profilaxis o tratamiento, en un uso alternativo, pueda administrarse un compuesto descrito en el presente documento en forma de un compuesto químico en bruto o puro, sin embargo, es preferible presentar el compuesto o principio activo en forma de una formulación o composición farmacéutica que comprenda además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 También se describen en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento o una sal, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o ingredientes profilácticos. Los vehículos tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no manifiestamente perjudiciales para el receptor de los mismos.

15 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas 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 velocidad controlada presentando el fármaco para su absorción de una manera eficaz con una degradación mínima del fármaco. Normalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un solo adhesivo sensible a la presión y una capa protectora desprendible con un revestimiento de liberación. Un experto habitual en la materia entenderá y apreciará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

20 Los compuestos descritos en el presente documento, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyente convencional, pueden ponerse, por lo tanto, en forma de formulaciones farmacéuticas y de dosis unitarias de los mismos y de esta forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral; en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo conmensurada con el intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear.

30 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se elabora preferentemente en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad particular del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos 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 disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio. También puede administrarse el principio activo mediante inyección en forma de una composición en la que, por ejemplo, puede usarse suero salino, dextrosa o agua en forma de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

40 Los compuestos descritos en el presente documento o una sal, solvato, hidrato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos pueden usarse como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor S1P1. La expresión "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y pretende hacer referencia a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, en oposición a un "principio inactivo", que se reconocerá generalmente que no proporciona un beneficio terapéutico.

50 La dosis cuando se usan los compuestos descritos en el presente documento pueden variar dentro de límites amplios tal como es habitual y conocido para el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del estado del paciente, del compuesto empleado o de si se está tratando una patología aguda o crónica o de si se está llevando a cabo una profilaxis o de si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos descritos en el presente documento. Las dosis representativas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, 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 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Pueden administrarse múltiples dosis a lo largo del día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo, 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y de lo que se considere adecuado por el médico o profesional sanitario del paciente, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto respecto de las dosis descritas.

65 La cantidad de principio activo o de un derivado de sal, solvato o hidrato activo del mismo necesaria para su uso en el tratamiento variará no solo dependiendo de la sal particular seleccionada, sino también de la ruta de administración, de la naturaleza de la afección que se esté tratando y de la edad y estado del paciente y en última instancia será a discreción del médico o profesional sanitario tratante. En general, un experto en la materia

comprende cómo extrapolar *in vivo* los datos obtenidos en un sistema modelo, normalmente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos, sino que incorporan una serie de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, y estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y de toxicología del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de suministro de fármaco, si se está tratando una patología aguda o crónica o si se está practicando una profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales aparte de los compuestos descritos en el presente documento y como parte de una combinación farmacológica. El régimen de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o composiciones descritos en el presente documento se selecciona de acuerdo con diversos factores, incluyendo aquellos citados anteriormente. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un experto en la materia reconocerá que pueden ensayarse la dosificación y los regímenes de dosificación más allá de estos intervalos típicos y, cuando sea apropiado, pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento.

La dosis deseada puede presentarse de manera conveniente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como 2, 3, 4 o más sub-dosis por día. La sub-dosis puede a su vez subdividirse, *por ejemplo*, en una serie de administraciones espaciadas ampliamente. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se considere adecuado, en varias, por ejemplo, 2, 3 o 4 administraciones parciales. Si fuese necesario, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse por exceso o por defecto respecto de la dosis diaria indicada.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en el presente documento, el vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o materiales encapsulantes.

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

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

Los polvos y los comprimidos pueden contener diversos porcentajes de cantidades del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede ser del 0,5 a aproximadamente el 90 por ciento del compuesto activo. Sin embargo, un experto sabrá cuando son necesarias cantidades más allá de este intervalo. Los 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 fusión a baja temperatura, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un transportador, que está de este modo en asociación con este. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas para chupar pueden usarse como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Para preparar supositorios, se derrite en primer lugar una cera de fusión a baja temperatura, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y se dispersa el componente activo de manera homogénea en la misma (por ejemplo, mediante agitación). La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por lo tanto solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o en agua-propilenglicol. Por ejemplo, para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también 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 pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden ser útiles ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la

preparación de inyectables.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en dosis unitarias en ampollas, jeringuillas precargadas, contenedores de infusión de pequeños volúmenes o multidosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución, para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

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

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

25 Para administración tópica a la epidermis, los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

30 Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con base acuosa u oleosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes.

35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, 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; y colutorios que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

40 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma monodosis o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse mediante la administración por parte del paciente de un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una bomba de spray de atomización medidora.

45 La administración al tracto respiratorio también puede lograrse mediante una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase a presión con un propelente adecuado. Si los compuestos descritos en el presente documento o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales, mediante inhalación), esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un spray, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador medido o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos descritos en el presente documento en forma de un aerosol pueden prepararse mediante procesos bien conocidos para el experto en la materia. Las soluciones o dispersiones de los compuestos descritos en el presente documento o una sal, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas, por ejemplo, pueden emplearse usando aditivos convencionales (por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados), potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si fuese necesario, propelentes comunes (por ejemplo, dióxido de carbono, CFC, tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y similares). El aerosol también puede contener de manera conveniente un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse proporcionando una válvula medida.

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

65 Como alternativa, los principios activos pueden proporcionarse 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, tal como

hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP)). De manera conveniente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria (por ejemplo, cápsulas, cartuchos) en forma de paquetes de gelatina o blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

5 Las preparaciones farmacéuticas se encuentran preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de  
10 dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o pastilla para chupar, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas empaquetadas.

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos  
20 incluyen, pero sin limitación, acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hippúrico, 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 enumeradas por Berge y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

25 Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislada evaporando el disolvente o de otro modo, separando la sal y el disolvente. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular estándares usando métodos conocidos  
30 por el experto en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden convertirse 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 individualmente experimentan biotransformación para dar el precursor. Los  
35 profármacos pueden verse de este modo como los compuestos descritos en el presente documento que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de manera transitoria para alterar o para eliminar una propiedad del compuesto. El procedimiento de "profármaco" puede utilizarse para facilitar la absorción oral. Se proporciona un profundo análisis 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  
40 Association and Pergamon Press, 1987.

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

Se aprecia que cuando los agonistas del receptor S1P1 se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, estos no pretenden usarse únicamente en seres humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, recientes avances en el área de la salud animal obligan a que se tenga en cuenta la  
50 consideración del uso de los agentes activos, tales como los agonistas del receptor S1P1, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con S1P1 en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y animales de granja (por ejemplo, vacas, pollos, peces, etc.). Los expertos en la técnica están fácilmente acreditados con el entendimiento de la utilidad de dichos compuestos en dichas disposiciones.

## 55 **Hidratos y solvatos**

Se entiende que cuando la expresión "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" se usa en referencia a una fórmula particular en el presente documento, pretende incluir solvatos y/o hidratos de compuestos de la  
60 fórmula particular, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula particular, así como solvatos y/o hidratos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula particular. También se entiende por un experto en la técnica que los hidratos son un subgénero de los solvatos.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en una gran diversidad de formas de dosificación orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la técnica que las siguientes formas de  
65 dosificación pueden comprender, como el componente activo, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato del mismo. Además, diversos hidratos y solvatos

de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, fuera 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. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999.

También se describen en el presente documento hidratos y solvatos de compuestos descritos en el presente documento 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 de infrarrojos, difracción de polvo de rayos X (PXRD), 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 en una base rutinaria. Las empresas a modo de ejemplo que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Ámsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen cada combinación de uno o más solvatos o hidratos seleccionados entre el siguiente grupo:

20 Sal de D-lisina del ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato; y  
Sal de (R)-1-fenetilamina de solvato de acetonitrilo del ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

25 En algunas realizaciones, la forma cristalina es ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato.

30 En algunas realizaciones, la forma cristalina de ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la figura 12, en la que por "sustancialmente" se refiere a que los picos indicados pueden variar en aproximadamente  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ .

35 En algunas realizaciones, la forma cristalina de ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como se muestra en la figura 13, en la que por "sustancialmente" se refiere a que las características de DSC indicadas pueden variar en aproximadamente  $\pm 4^\circ\text{C}$ .

40 En algunas realizaciones, la forma cristalina de ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato tiene un termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como se muestra en la figura 13.

45 En algunas realizaciones, la forma cristalina de ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato tiene un análisis de sorción de la humedad sustancialmente como se muestra en la figura 14, en la que por "sustancialmente" se refiere a que las características del análisis de sorción de la humedad indicadas pueden variar en aproximadamente  $\pm 5\%$  de humedad relativa.

#### OTRAS UTILIDADES

50 También se describen en el presente documento compuestos radiomarcados descritos en el presente documento que son útiles no solo en radio-imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor S1P1 en muestras tisulares, incluyendo humanas, y para identificar ligandos del receptor S1P1 mediante unión por inhibición de un compuesto radiomarcado.

55 También se describen en el presente documento ensayos novedosos del receptor S1P1 que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

60 También se describen en el presente documento compuestos marcados con isótopos. Los compuestos marcados con isótopos son aquellos que son idénticos a los compuestos descritos en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan o se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra más comúnmente en la naturaleza. Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación,  $^2\text{H}$  (también escrito como D para deuterio),  $^3\text{H}$  (también escrito como T para tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de este compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para la marcación del receptor S1P1 *in vitro* y ensayos de competición, los compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  o  $^{35}\text{S}$  serán en general los más útiles. Para aplicaciones de radio-imagen, generalmente serán más

útiles  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  o  $^{77}\text{Br}$ .

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "marcado" es un compuesto de Fórmula **(Ia)**, **(Ic)**, **(Ie)**, **(Ig)**, **(Ii)**, **(Ik)** o **(Im)** que contiene al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Ciertos compuestos marcados con isótopos descritos en el presente documentos son útiles en ensayos de distribución de compuesto y/o sustrato en tejido. En algunas realizaciones, los isótopos de radionúclidos  $^3\text{H}$  y/o  $^{14}\text{C}$  son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos descritos en el presente documento pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en las figuras 3 a 6 y ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos. Otros métodos de síntesis que son útiles se analizan a continuación. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos descritos en el presente documento pueden ser los isótopos que aparecen más comúnmente de dichos átomos o un radio-isótopo más escaso o un isótopo no radioactivo.

Los métodos de síntesis para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos descritos en el presente documento y se conocen bien en la técnica. Ciertos métodos de síntesis, por ejemplo, para incorporar niveles de actividad de tritio en moléculas diana, son como se indica a continuación:

- A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente produce productos con elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o no saturados.
- B. Reducción con borohidruro sódico [ $^3\text{H}$ ]: Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehidos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.
- C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [ $^3\text{H}$ ]: Este procedimiento ofrece productos con prácticamente actividades específicas teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehidos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.
- D. Marcado por exposición a gas tritio: Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.
- E. *N*-Metilación usando yoduro de metilo [ $^3\text{H}$ ]: Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metilo [ $^3\text{H}$ ] tratando los precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica [ $^3\text{H}$ ]. En general este método permite la mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

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

- A. Reacciones de Sandmeyer y similares: Este procedimiento transforma un aril amina o una heteroaril amina en una sal de diazonio, tal como una sal tetrafluoroborato de diazonio, y posteriormente en un compuesto marcado con  $^{125}\text{I}$  usando  $\text{Na}^{125}\text{I}$ . Se indicó un procedimiento representado por Zhu, G-D. y col. en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.
- B. Orto  $^{125}\text{I}$  yodación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de  $^{125}\text{I}$  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 con  $^{125}\text{I}$ : Este método es generalmente un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el intermedio tri-alkylestano correspondiente usando por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de tri-alkylestano o hexaalquildiestano [por ejemplo,  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ ]. Se indicó un procedimiento representativo por Le Bas, M.-D. y col. en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Puede usarse un compuesto de fórmula **(Ia)** radiomarcado para un receptor S1P1 en un ensayo de exploración para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto nuevo sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse respecto de su capacidad para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de fórmula **(Ia)**" al receptor S1P1. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto radiomarcado de fórmula **(Ia)**" por la unión al receptor S1P1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados descritos en el presente documento se unen al receptor S1P1. En una realización, el compuesto marcado tiene una  $\text{CI}_{50}$  menor de aproximadamente 500  $\mu\text{M}$ , en otra realización, el compuesto marcado tiene una  $\text{CI}_{50}$  menor de aproximadamente 100  $\mu\text{M}$ , en otra realización más, el compuesto marcado tiene una  $\text{CI}_{50}$  menor de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$ , en otra realización más, el compuesto marcado tiene una  $\text{CI}_{50}$  menor de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  y en otra realización más, el inhibidor marcado tiene una  $\text{CI}_{50}$  menor de aproximadamente 0,1  $\mu\text{M}$ .

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

5 Tal como se reconocerá, las etapas de los métodos descritos en el presente documento no necesitan llevarse a cabo un número concreto de veces o en cualquier secuencia concreta. Los objetivos adicionales, ventajas y características novedosas descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia tras un examen de los siguientes ejemplos del mismo, que están pensados para ser ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

15 Se muestran síntesis ilustradas para compuestos descritos en el presente documento en las figuras 3 a 6, donde las variables tienen las mismas definiciones que se usan a lo largo de toda esta divulgación.

Los compuestos descritos en el presente documento y sus síntesis se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, anteriormente y a continuación, se nombran de acuerdo con el software AutoNom versión 2.2, CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7. En ciertos casos se usan nombres  
20 comunes y se entiende que estos nombres comunes se reconocerán por los expertos en la técnica.

**Química:** Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$  RMN) se registraron en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (sonda de cuatro núcleos) o una BBI (sonda inversa de banda ancha) y gradiente z. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$  RMN) también se registraron en un Bruker Avance-500  
25 equipado con un BBI (sonda 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 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. Las irradiaciones por microondas se realizaron usando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó sobre gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck), la cromatografía de capa fina preparativa (TLC prep.) se realizó en placas de 1 mm de gel de sílice 60 A PK6F (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.

35 Espec. 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 una fuente de iones por turbonebulización, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

40 **Ejemplo de Ref. 1.1: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclapenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 4).**

#### Etapa A: Preparación de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo.

45 A una solución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (93,27 g, 597 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (144,64 g, 866 mmol) en acetona (1,2 l) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 g, 1194 mmol). La mezcla se calentó a 56 °C durante 24 h. El sólido se retiró por filtración y la torta de filtrado se lavó con acetona (3 x 100 ml). El filtrado se concentró y el líquido resultante se purificó por un lecho de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (54,7 g). LCMS *m/z* = 243,3 [M+H]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,23 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,80 (dd, *J* = 15,2, 2,09 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J* = 15,2, 2,09 Hz, 1H), 4,09 (c, *J* = 7,14 Hz, 2H), 4,12 (c, *J* = 7,14 Hz, 2H).

#### Etapa B: Preparación de ácido 2-(2-oxociclopentil)acético.

55 Una solución de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (50,0 g, 206 mmol) en HOAc (500 ml) y HCl 6 M (250 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,59-1,72 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,20 (dd, *J* = 10,9, 8,9 Hz, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,80 (dd, *J* = 15,7, 7,2 Hz, 1H), 11,5 (s, 1H).

#### Etapa C: Preparación de 2-(2-Oxociclopentil)acetato de etilo.

65 A una solución de ácido 2-(2-oxociclopentil)acético (23,6 g, 166 mmol) en etanol absoluto (400 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (16,28 g, 166 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se

concentró y el residuo líquido se añadió en hielo-agua (200 ml). La mezcla acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo claro (27,2 g). LCMS *m/z* = 171,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,19 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H), 1,50-1,62 (m, 1 H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 16,7, 8,86 Hz, 1 H), 2,19-2,29 (m, 2 H), 2,30-2,44 (m, 2 H), 2,65 (dd, *J* = 15,12,2,6 Hz, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,14 Hz, 2H).

#### Etapa D: Preparación de 2-(7-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.

Se disolvieron 2-yodo-4-metoxianilina (2,0 g, 8,03 mmol) y 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo (2,05 g, 12,1 mmol) en DMF (30 ml) y se añadieron ortosilicato de tetraetilo (2,12 g, 10,4 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (0,081 g, 0,321 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 135 °C durante 4 h. Después de enfriar a 120 °C, se añadieron DIEA (3,11 g, 24,09 mmol) y acetato de paladio (II) (0,054 g, 0,241 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo al 50 % en hexanos y se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,9 g de 2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo que contenía 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo residual. La mezcla se disolvió en DCM (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió tribromuro de boro (21,0 ml, 21,0 mmol, 1,0 M en DCM) y la reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió hielo-agua y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos 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 dar el compuesto del título (650 mg). LCMS *m/z* = 260,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 16,8, 11,2 Hz, 1H), 2,68-2,86 (m, 4H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,4 (s, 1H).

#### Etapa E: Preparación de cloruro de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoilo.

Se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM, 0,636 ml, 1,272 mmol) a ácido 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoico puro (98 mg, 0,424 mmol) y se añadió una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró a presión reducida.

#### Etapa F: Preparación de 3-(Hidroximetil)5-(trifluorometoxi)benzonitrilo.

Se disolvió cloruro de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)benzoilo (844 mg, 3,38 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (320 mg, 8,45 mmol) seguido de metanol (2 ml) y la reacción se agitó durante 20 min a 0 °C antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 1,0 M. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo 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 dar el compuesto del título (440 mg). LCMS *m/z* = 218,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa G: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

Se disolvieron 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (100 mg, 0,386 mmol) y 3-(hidroximetil)-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo (84 mg, 0,386 mmol) en THF (3,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trifenilfosfina (202 mg, 0,771 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,15 ml, 0,771 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió más cantidad de DIAD (0,15 ml, 0,771 mmol) y trifenilfosfina (202 mg, 0,771 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos 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 dar 50,8 mg de 2-(7-(3-ciano-5-(trifluorometoxi)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo impuro. El material se disolvió en dioxano (1,3 ml) y se añadió LiOH acuoso 1,0 M (0,33 ml, 0,33 mmol). La reacción se controló por HPLC hasta que se determinó completa y después se acidificó a pH 2 con HCl 1,0 M. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos 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 seguido de HPLC para dar el compuesto del título (1,1 mg). LCMS *m/z* = 431,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,11-2,20 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 15,8, 8,0 Hz, 1H), 2,66-2,84 (m, 4H), 3,51-3,60 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.2: Preparación de ácido 2-(7-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 10).**

**Etapa A: Preparación de 2-(7-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

Se disolvió 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (61 mg, 0,235 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadieron carbonato de cesio (77 mg, 0,235 mmol) y 1-bromometil-3,5-bis(trifluorometil)benceno (72 mg, 0,235 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos 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 dar el compuesto del título (28,6 mg). LCMS  $m/z$  = 486,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(3,5-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

Se disolvió 2-(7-(3,5-bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (28,6 mg, 0,059 mmol) en dioxano (1,0 ml) y se añadió LiOH acuoso 1,0 M (0,166 ml, 0,166 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de acidificarse a pH 3 con HCl 1,0 M y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (23 mg). LCMS  $m/z$  = 458,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,12-2,24 (m, 1H), 2,61 (dd,  $J$  = 17,0, 10,7 Hz, 1H), 2,73-2,89 (m, 4H), 3,53-3,63 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,86 (dd,  $J$  = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,0 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 8,33 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.3: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 5).**

**Etapa A: Preparación de 5-(Hidroximetil)2-isopropoxibenzonitrilo.**

A partir de ácido 3-ciano-4-isopropoxibenzoico, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapa E y F, se obtuvo el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,40 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 6H), 1,72 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 4,6-4,69 (m, 3H), 6,95 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H).

**Etapa B: Preparación de 5-(Clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo.**

Se disolvió 5-(hidroximetil)-2-isopropoxibenzonitrilo (5,96 g, 31,2 mmol) en tolueno (90 ml) y se añadió cloruro de tionilo (13,65 ml, 187 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución de hexano se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,6 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 6H), 4,52 (s, 2H), 4,66 (septuplete,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 6,95 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H).

**Etapa C: Preparación de 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

Se disolvió 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (1,237 g, 4,77 mmol) en DMF (12 ml) y se añadió carbonato de cesio (1,554 g, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió 5-(clorometil)-2-isopropoxibenzonitrilo (1,0 g, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1,32 g). LCMS  $m/z$  = 433,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 6H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,50 (dd,  $J$  = 16,7, 11,1 Hz, 1H), 2,69-2,88 (m, 4H), 3,50-3,59 (m, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,65 (septuplete,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,80 (dd,  $J$  = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,20 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J$  = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H).

**Etapa D: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

Se disolvió 2-(7-(3-ciano-4-isopropoxibenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (1,32 g, 3,05 mmol) en dioxano (34 ml) y se añadió LiOH acuoso 1,0 M (9,16 ml, 9,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se calentó a 35 °C y se agitó durante una hora más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se acidificó a pH 3 con HCl 1,0 M y se repartió entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se retiraron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,23 g). LCMS  $m/z$  = 405,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 6H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,35

(dd,  $J = 15,9, 9,0$  Hz, 1H), 2,58-2,77 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 1H), 4,79 (septuplete,  $J = 5-9$  Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,69 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,1 (s a, 1H).

## 5 Resolución a través de HPLC quiral.

Columna: ChiralCel OD preparativa en fase normal, 50 x 500 mm DI, 20  $\mu$ m de tamaño de partícula

Eluyente: Hexano al 75 %/Isopropanol al 25 %, con ácido trifluoroacético al 0,05 %

Gradiente: Isocrático

10 Flujo: 60 ml/min

Detector: 254 nm

Tiempos de retención: 1<sup>er</sup> enantiómero: 33 min; 2<sup>o</sup> enantiómero: 40 min.

## 15 Ejemplo 1.4: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12).

### Etapa A: Preparación de 4-Cloro-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.

20 A una solución de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (10,37 g, 46,2 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,51 ml, 9,24 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para formar un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua. Después, el sólido se agitó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para retirar cualquier ácido sulfúrico residual, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,18 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,96 (s, 3H), 7,60 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H), 8,14 (dd,  $J = 8,34, 2,02$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H).

### Etapa B: Preparación de 4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.

30 A cloruro de cinc (II) (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 88,0 ml, 44,0 mmol) se le añadió cloruro de ciclopentilmagnesio (solución 2 M en éter, 20,5 ml, 41,1 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la suspensión anterior se le añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (7,00 g, 29,3 mmol) y *bis*(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (1,35 g, 2,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (7,64 g). LCMS  $m/z = 273,2$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,57-1,66 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,04-2,21 (m, 2H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,54 (d,  $J = 8,21$  Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J = 8,34, 1,77$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).

### 40 Etapa C: Preparación de (4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol.

45 A una solución de 4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (8,16 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió una solución de borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 30,0 ml, 59,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa 1 N de HCl a pH 5. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,21 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,56-1,63 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 2H), 3,37 (quintuplete,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 4,71 (d,  $J = 4,29$  Hz, 2H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,49 (d,  $J = 1,14$  Hz, 1H), 7,60 (s, 1H).

### Etapa D: Preparación de 4-(Clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.

55 A (4-ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol (1,21 g, 4,95 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (5,5 ml, 74,2 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió sobre hielo y se agitó durante 5 min antes de extraerse con diclorometano. El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,16 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,55-1,63 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,05-2,13 (m, 2H), 3,37 (quintuplete,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 1,52$  Hz, 1H).

**Etapa E: Preparación de 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

5 A una solución de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (50,0 mg, 0,193 mmol) y 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (152,0 mg, 0,578 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (75,0 mg, 0,231 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se filtró a través de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rosa claro (38,7 mg). LCMS  $m/z$  = 486,5  $[M+H]^+$ .

**10 Etapa F: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

15 A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (38,7 mg, 0,080 mmol) en un disolvente mixto de metanol (1,5 ml), tetrahidrofurano (0,5 ml), y agua (0,5 ml) se añadió LiOH hidrato (11,7 mg, 0,279 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de la acidificación de la mezcla a pH 4 con una solución acuosa 1 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se secó al vacío. La espuma se trituró con agua para dar un sólido. El sólido se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa claro (25,7 mg). LCMS  $m/z$  = 458,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,56-1,70 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,95-2,11 (m, 3H), 2,34 (dd,  $J$  = 16,04, 8,97 Hz, 1H), 2,59-2,74 (m, 4H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,70 (dd,  $J$  = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 6,92 (d,  $J$  = 2,27 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 8,72 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,00 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).

**Resolución a través de HPLC quiral.**

25 Columna: ChiralCel OD preparativa en fase normal, 50 x 500 mm DI, 20  $\mu$ m de tamaño de partícula  
Eluyente: IPA que contiene TFA al 0,05 %/hexanos que contiene TFA al 0,05 % (8/92)  
Gradiente: Isocrático  
Flujo: 60 ml/min  
30 Detector: 220 nm  
Tiempos de retención: 1<sup>er</sup> enantiómero: 38,9 min; 2<sup>o</sup> enantiómero: 48,4 min.

**Ejemplo de Ref. 1.5: Preparación de ácido 2-(7-((5-Isopropoxipirazin-2-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 11).**

35

**Etapa A: Preparación de 2-Isopropoxi-5-metilpirazina.**

40 A una solución de 2-bromo-5-metilpirazina (3 g, 17,34 mmol) en 2-propanol (14 ml) se le añadió propan-2-olato sódico (3,56 g, 43,3 mmol) y se calentó en irradiación por microondas a 115 °C durante 1,1 h. El disolvente orgánico se evaporó antes de añadir agua al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, 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 aceite de color pardo (1,0 g). LCMS  $m/z$  = 153,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,27 (d,  $J$  = 6,19 Hz, 6H), 2,39 (s, 3H), 5,10-5,20 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

**45 Etapa B: Preparación de 2-Isopropoxi-5-metilpirazina.**

50 Una mezcla de 2-isopropoxi-5-metilpirazina (0,250 g, 1,65 mmol), NBS (0,293 g, 1,65 mmol) y AIBN (0,270 g, 1,65 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 h después de lo cual se añadieron 1,0 equiv. de NBS. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 min antes de enfriarse a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. 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 pardo (35 mg).

**Etapa C: Preparación de ácido 2-(7-((5-Isopropoxipirazin-2-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

55 Se disolvieron 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (0,035 g, 0,135 mmol) y carbonato de cesio (0,048 g, 0,148 mmol) en DMF (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta mezcla a 0 °C se le añadió una solución de 2-(bromometil)-5-isopropoxipirazina (0,034 g, 0,148 mmol) en DMF (0,20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se purificó por HPLC para dar 2-(7-((5-isopropoxipirazin-2-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (11 mg). Al éster disuelto en dioxano (288  $\mu$ l) se le añadió LiOH acuoso (1 N, 72  $\mu$ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h; antes de añadir más cantidad de LiOH acuoso (1 N, 200  $\mu$ l). La agitación se continuó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (1,5 ml) y la mezcla de reacción se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7 mg). LCMS  $m/z$  = 382,4  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,32 (d,  $J$  = 6,31 Hz, 6H), 1,95-2,18 (m, 1H), 2,28-2,41 (m, 1H), 2,56-2,79 (m, 4H), 3,36-3,56 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,15-5,33 (m, 1H), 6,71 (d,  $J$  = 8,83 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20 (d,  $J$  =

65

8,83 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.6: Preparación de ácido 2-(7-(3-Ciano-4-(trifluorometoxi)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 7).**

5

**Etapas A: Preparación de ácido 3-bromo-4-(trifluorometoxi)benzoico.**

Se suspendieron ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico (2 g, 9,70 mmol) y cloruro de hierro (III) (1,574 g, 9,70 mmol) en nitrometano (20 ml). A esta mezcla se le añadió bromo (0,497 ml, 9,70 mmol) a 0 °C. La solución se calentó en irradiación por microondas a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua fría (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico pentahidrato y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,5 g). LCMS  $m/z$  = 287,0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,67 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 13,47 (s, 1H).

15

**Etapas B: Preparación de ácido 3-ciano-4-(trifluorometoxi)benzoico.**

Se mezclaron ácido 3-bromo-4-(trifluorometoxi)benzoico (1,4 g, 4,91 mmol) y cianocobre (0,572 g, 6,39 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP) (14 ml). La mezcla se calentó en un microondas a 200 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con diclorometano (150 ml). Se añadió Celite® y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Los sólidos se retiraron por filtración. La capa orgánica se lavó con agua (125 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,979 g). LCMS  $m/z$  = 232,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Etapas C: Preparación de 5-(Hidroximetil)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.**

A partir del ácido 3-ciano-4-(trifluorometoxi)benzoico, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.3, Etapas A, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. LCMS  $m/z$  = 218,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,81 (s, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).

30

**Etapas D: Preparación de 5-(Clorometil)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo.**

Se recogió 5-(hidroximetil)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (0,150 g, 0,691 mmol) en tolueno (2 ml) y se añadió cloruro de tionilo (0,303 ml, 4,14 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 min. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con hexanos (2 x 75 ml). Los productos orgánicos se trataron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (120 mg). LCMS  $m/z$  = 236,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,98 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

35

**Etapas E: Preparación de ácido 2-(7-(3-Ciano-4-(trifluorometoxi)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

Se disolvieron 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (0,100 g, 0,386 mmol) y carbonato de cesio (0,138 g, 0,424 mmol) en DMF (1,0 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de 5-(clorometil)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo (0,100 g, 0,424 mmol) en DMF (0,300 ml) a 0 °C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se recogió en dioxano (4 ml) antes de añadir LiOH acuoso 1 N (1,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de inactivarse con agua y acidificarse a pH 3 usando HCl acuoso 3 N. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (0,040 g). LCMS  $m/z$  = 431,2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,00-2,20 (m, 1H), 2,01-2,21 (m, 1H), 2,23-2,43 (m, 1H), 2,55-2,83 (m, 4H), 3,33-3,57 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,73 (dd, *J* = 8,83, 2,52 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,83 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,67, 1,42 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,67, 2,05 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

45

50

**Ejemplo de Ref. 1.7: Preparación de ácido 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 8).**

**Etapas A: Preparación de 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

60

A una mezcla de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (0,130 g, 0,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,500 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno (0,154 g, 0,500 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche, se recogió en EtOAc, se lavó con agua (tres veces) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título un sólido de color naranja (0,195 g). LCMS  $m/z$  = 486,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Etapla B: Preparación de ácido 2-(7-(2,4-Bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

5 A una solución de 2-(7-(2,4-bis(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (0,191 g, 0,393 mmol) en dioxano (1,312 ml) y agua (0,656 ml) se le añadió NaOH (0,826 ml, 0,826 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Después del lavado con DCM, la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (tres veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color magenta (19,9 mg). LCMS *m/z* = 458,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,03-2,13 (m, 1H), 2,35 (*dd*, *J* = 15,98, 9,03 Hz, 1H), 2,58-2,78 (m, 4H), 3,41-3,52 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,72 (*dd*, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,92 (*d*, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,23 (*d*, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,99-8,19 (m, 3H), 10,52 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

**Ejemplo 1.8: Preparación de ácido 2-(7-[4-Ciclohexil-3-(trifluorometil)benciloxi]-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 2).****Etapla A: Preparación de 1-Cloro-4-(clorametil)-2-(trifluorometil)benceno.**

20 Se añadió en pequeñas porciones (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanol (5,1 g, 24,22 mmol) a cloruro de tionilo (20 ml, 275 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla se concentró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (5,41 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,58 (s, 2H), 7,50-7,51(m, 2H), 7,71 (s, 1H).

**Etapla B: Preparación de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

25 Una mezcla de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (222 mg, 0,856 mmol), 1-cloro-4-(clorametil)-2-(trifluorometil)benceno (240 mg, 1,048 mmol), y carbonato de cesio (165 mg, 0,856 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 días, se añadió más cantidad de carbonato de cesio (165 mg, 0,856 mmol). Después de agitar durante 2 d más, la mezcla se extrajo con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron 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 (258 mg). LCMS *m/z* = 452,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 4H), 3,51-3,57 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,82 (*dd*, *J* = 8,8, 2,5, 1H), 6,96 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (*dd*, *J* = 8,8, 0,32 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,58 (*dd*, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,80 (*d*, *J* = 1,92 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

**Etapla C: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclohexil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

40 Una mezcla de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (50 mg, 0,111 mmol), bromuro de ciclohexilcinc (II) 0,5 M (0,5 M en THF, 3 ml, 1,5 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3 mg, 5,87 μmol) se agitaron a reflujo durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir agua (1 ml), MeOH (1 ml) y LiOH hidrato (70 mg, 1,668 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> 1 M y se concentraron parcialmente. El residuo se extrajo con ácido cítrico 0,5 M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
45 Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de calor castaño (14,4 mg). LCMS *m/z* = 472,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,38-1,50 (m, 4H), 1,76-1,85 (m, 6H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,75-2,93 (m, 5H), 3,56-3,60 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,84 (*dd*, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (*d*, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (*d*, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.9: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 13).****Etapla A: Preparación de 2-(7-(4-(Pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

60 Una mezcla de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (50,9 mg, 0,113 mmol), pirrolidina (0,047 ml, 0,563 mmol), diacetoxipaladio (1,264 mg, 5,63 μmol), bifenil-2-il-di-*tert*-butilfosfina (3,36 mg, 11,0 μmol) y 2-metilpropan-2-olato sódico (27,1 mg, 0,282 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó en irradiación por microondas a 120 °C durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> 1 M y se concentraron. El residuo se extrajo con ácido cítrico 0,5 M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17,8 mg). LCMS *m/z* = 487,4 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

5 A una solución de 2-(7-(4-(pirrolidin-1-il)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (17,8 mg, 0,037 mmol) en 5 ml (3:1:1 de THF/agua/MeOH) se le añadió LiOH hidrato (7,68 mg, 0,183 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se concentró parcialmente y el residuo se extrajo con ácido cítrico 0,5 M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color parduzco (16,3 mg). LCMS *m/z* = 459,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,83-1,95 (m, 4H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 4H), 3,27-3,35 (m, 4H), 3,53-3,59 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.10: Preparación de ácido 2-(7-(4-Isobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 14).**

15 Se disolvió 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (200 mg, 0,443 mmol) en THF (7 ml) y se añadieron bromuro de isobutilcinc (II) (2,66 ml, 1,328 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,022 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 24 h, se añadió bromuro de isobutilcinc (II) (4 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron LiOH 1,0 M (5 ml) y dioxano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se acidificó a pH 3 con HCl 1 M. La mezcla acuosa 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 sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (33 mg). LCMS *m/z* = 446,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 15,9, 9,0 Hz, 1H), 2,60-2,76 (m, 6H), 3,42-3,50 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,71 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 10,47 (s a, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.11: Preparación de ácido 2-(7-(4-Neopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 15).**

30 Se disolvió 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (200 mg, 0,443 mmol) en THF (7,0 ml) y se añadieron yoduro de neopentilcinc (II) (2,66 ml de una solución 0,5 M en THF) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,011 g, 0,022 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se calentó a 50 °C. Después de agitar durante 24 h, se añadió yoduro de neopentilcinc (II) (5,0 ml de una solución 0,5 M en THF) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir LiOH 1,0 M (5 ml) y dioxano (5,0 ml). Después de agitar durante 24 h, la reacción se acidificó con HCl 1,0 M a pH 3 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 HPLC. Las fracciones purificadas se neutralizaron con bicarbonato sódico y después se acidificaron a pH 5 con ácido cítrico 1,0 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa de EtOAc se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12,3 mg). LCMS *m/z* = 460,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,96 (s, 9H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,61 (dd, *J* = 17,0, 10,9 Hz, 1H), 2,73-2,90 (m, 6H), 3,54-3,63 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,0 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.12: Preparación de ácido 2-(7-(4-Cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 16).**

50 El compuesto del título se aisló como un subproducto del **Ejemplo 1.11**. LCMS *m/z* = 424,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,09-2,19 (m, 1H), 2,61 (dd, *J* = 17,3, 11,0 Hz, 1H), 2,72-2,89 (m, 4H), 3,53-3,63 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (s a, 1H).

**Ejemplo 1.13: Preparación de ácido 2-(7-(3-Ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 17).****Etapa A: Preparación de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo.**

60 A una mezcla de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (1,78 g, 7,70 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,897 g, 10,02 mmol) se le añadió NMP (10 ml). La mezcla se calentó a 200 °C durante 2 h en irradiación por microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl. Después de la adición de salmuera, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida y se

trituron con agua fría para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,63 g). LCMS  $m/z$  = 178,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3H), 6,55 (s a, 1H), 7,04 (d,  $J$  = 8,72 Hz, 1H), 8,15 (dd,  $J$  = 8,72, 2,15 Hz, 1H), 8,23 (d,  $J$  = 1,89 Hz, 1H).

#### 5 Etapa B: Preparación de 3-ciano-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo.

A una suspensión de 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo (1,24 g, 7,0 mmol) en diclorometano (35 ml) se le añadieron trifluorometanosulfónico anhídrido (1,8 ml, 10,7 mmol), diisopropiltilamina (1,8 ml, 10,3 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,75 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa 1 N de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,44 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,99 (s, 3H), 7,59 (d,  $J$  = 8,84 Hz, 1H), 8,37 (dd,  $J$  = 8,84, 2,15 Hz, 1H), 8,44 (d,  $J$  = 2,02 Hz, 1H).

#### 15 Etapa C: Preparación de 3-ciano-4-ciclohexilbenzoato de metilo.

A una solución de 3-ciano-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (0,7 g, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de ciclohexilcinc (II) en tetrahidrofurano (13,6 ml, 6,8 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0,058 g, 0,113 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,24 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,24-1,33 (m, 1H), 1,42-1,53 (m, 4H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,45 (d,  $J$  = 8,34 Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J$  = 8,15, 1,71 Hz, 1H), 8,27 (d,  $J$  = 1,52 Hz, 1H).

#### 25 Etapa D: Preparación de 2-Ciclohexil-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

A una solución de 3-ciano-4-ciclohexilbenzoato de metilo (299,0 mg, 1,229 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió una solución 2 M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano (1,23 ml, 2,46 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl lentamente a pH 5. Después de la adición de una solución de salmuera, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (190,5 mg). LCMS  $m/z$  = 216,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23-1,33 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 1H), 4,70 (d,  $J$  = 5,81 Hz, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 8,21 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 8,27, 1,71 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 1,39 Hz, 1H).

#### 40 Etapa E: Preparación de 5-(Clorometil)-2-ciclohexilbenzonitrilo.

A 2-ciclohexil-5-(hidroximetil)benzonitrilo (190,5 mg, 0,885 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (5,0 ml, 68,1 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió sobre hielo y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (184,9 mg). LCMS  $m/z$  = 234,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23-1,31 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 4H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 4H), 2,93-3,03 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,37 (d,  $J$  = 8,08 Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J$  = 8,02, 1,83 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 1,64 Hz, 1H).

#### 50 Etapa F: Preparación de 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.

A una solución de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (166,0 mg, 0,641 mmol) y 5-(clorometil)-2-ciclohexilbenzonitrilo (147,0 mg, 0,629 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió carbonato de cesio (246,0 mg, 0,755 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite®, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (185,3 mg). LCMS  $m/z$  = 457,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,18-1,28 (m, 1H), 1,30 (t,  $J$  = 7,20 Hz, 3H), 1,41-1,52 (m, 4H), 1,79 (dd,  $J$  = 12,82, 1,33 Hz, 1H), 1,85-1,93 (m, 4H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,50 (dd,  $J$  = 16,80, 11,24 Hz, 1H), 2,68-2,86 (m, 4H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,82 (dd,  $J$  = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,97 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 8,72 Hz, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 8,21 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 8,15, 1,71 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 1,52 Hz, 1H), 8,47 (s a, 1H).

65

**Etapa G: Preparación de ácido 2-(7-(3-Ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

5 A una solución de 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (185,3 mg, 0,406 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,22 ml, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y después se acidificó con una solución acuosa 1 N de HCl a pH 4. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (98,9 mg). LCMS  $m/z$  = 429,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21-1,31 (m, 1H), 1,33-1,54 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 4H), 2,08 (dd, *J* = 4,93, 3,54 Hz, 1H), 2,34 (dd, *J* = 16,04, 8,97 Hz, 1H), 2,61-2,76 (m, 4H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,45 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,70 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,15, 1,71 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,52 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).

**15 Ejemplo de Ref. 1.14: Preparación de ácido 2-(7-(4-Propil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 18).****Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-Propil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato.**

20 A una solución de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (213,8 mg, 0,473 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de propilcinc en tetrahidrofurano (4,7 ml, 2,4 mmol) y *bis*(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (24,7 mg, 0,047 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 64 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (69,1 mg). LCMS  $m/z$  = 460,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**30 Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

35 A una solución de 2-(7-(4-propil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (75,8 mg, 0,165 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,495 ml, 0,495 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl a pH 5. Después de la adición de una solución de salmuera, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color púrpura (9,7 mg). LCMS  $m/z$  = 432,5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 0,98 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,57-1,71 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 7,45 Hz, 2H), 2,66-2,83 (m, 5H), 3,46-3,57 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,78, 2,4b Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,86 (s a, 1H).

**45 Ejemplo 1.15: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 21).**

50 A una solución de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (202,8 mg, 0,449 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de ciclobutilcinc (II) en tetrahidrofurano (8,98 ml, 4,49 mmol) y *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (46,8 mg, 0,090 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C durante 63 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl y se filtró a través de celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera para retirar el exceso de HCl y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones combinadas se trituraron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta una solución básica y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se acidificó a pH 4.

55 La capa orgánica se lavó con agua hasta que la capa acuosa fue neutra. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (32,3 mg). LCMS  $m/z$  = 444,6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,78-1,87 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 4H), 2,34 (dd, *J* = 15,98, 9,03 Hz, 1H), 2,60-2,75 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,70 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 10,46 (s, 1H), 12,20 (bis, 1H).

**65 Ejemplo 1.16: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopropil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 22).**

65 A una solución de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (200,5 mg, 0,444 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de ciclopropilcinc (II)

en tetrahidrofurano (8,87 ml, 4,44 mmol) y *bis*(tri-*t*-butilfosfina)paladio (46,3 mg, 0,089 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 90 °C durante 63 h. Después, la mezcla se inactivó con una solución acuosa 1 N de HCl y se filtró a través de celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera para retirar el exceso de HCl y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones combinadas se trituraron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta una solución básica y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se acidificó a pH 4. La capa orgánica se lavó con agua hasta que la capa acuosa fue neutra. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (36,6 mg). LCMS  $m/z = 430,5$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,74-0,88 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,34 (dd,  $J = 15,98, 9,03$  Hz, 1H), 2,59-2,76 (m, 4H), 3,39-3,52 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,69 (dd,  $J = 8,72, 2,53$  Hz, 1H), 6,91 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,34$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 1,14$  Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H).

**Ejemplo 1.17: Preparación de ácido 2-(7-((6-Ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 19).**

**Etapas A: Preparación de 2-Cloro-5-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina.**

A una solución fría de 5-(clorometil)-2-metoxi-3-(trifluorometil)piridina (0,3 g, 1,33 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió gota a gota  $POCl_3$  (1,02 g, 6,65 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió sobre hielo-agua (10 ml). La reacción se extrajo con DCM (tres veces) y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,20 g). LCMS  $m/z = 230,1$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 4,62 (s, 2H), 8,06 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H).

**Etapas B: Preparación de 2-[7-((6-cloro-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo.**

A partir de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo y 2-cloro-5-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.4, Etapa E, se obtuvo el compuesto del título. LCMS  $m/z = 453,4$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,50 (dd,  $J = 16,9, 11,2$  Hz, 1H), 2,71-2,86 (m, 4H), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,81 (dd,  $J = 8,7$  y 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,63 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H).

**Etapas C: Preparación de 2-[7-((6-ciclopentil-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo.**

A partir de 2-[7-((6-cloro-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo y bromuro de ciclopentilcinc (II), de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.8, Etapa C, se obtuvo el compuesto del título. LCMS  $m/z = 487,4$   $[M+H]^+$ .

**Etapas D: Preparación de ácido 2-[7-((6-ciclopentil-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.**

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-[7-((6-ciclopentil-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.4, Etapa F. LCMS  $m/z = 459,5$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,68-1,75 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,62 (dd,  $J = 17,1$  y 10,8 Hz, 1H), 2,72-2,88 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,83 (dd,  $J = 8,8$  y 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,80 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.18: Preparación de ácido 2-(7-((6-(Pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[p]indol-3-il)acético (Compuesto 23).**

**Etapas A: Preparación de 2-[7-((6-Pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo.**

Se calentaron 2-[7-((6-cloro-5-trifluorometil)piridin-3-il)metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo (60 mg, 0,132 mmol), pirrolidina (47 mg, 0,66 mmol),  $Et_3N$  (67 mg, 0,66 mmol) e IPA (0,7 ml) en un tubo de pared reforzada en irradiación por microondas a 180 °C durante 2 h. La mezcla se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (20 mg). LCMS  $m/z = 488,5$   $[M+H]^+$ .

**Etapa B: Preparación de ácido 2-[7-((6-Pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.**

5 A partir de 2-[7-((6-pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.4, **Etapa F**, se obtuvo el compuesto del título. LCMS  $m/z$  = 460,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,92-1,96 (m, 4H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,60 (dd,  $J$  = 17,1, 10,6 Hz, 1H), 2,74-2,87 (m, 4H), 3,55-3,62 (m, 5H), 4,97 (s, 2H), 6,80 (dd,  $J$  = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H).

10 **Ejemplo de Ref. 1.19: Preparación de ácido 2-(7-((6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto 20).**

**Etapa A: Preparación de 2-(7-((6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo.**

15 A partir de 2-[7-((6-cloro-5-trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina, de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.18, **Etapa A**, se obtuvo el compuesto del título. LCMS  $m/z$  = 524,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Etapa B: Preparación de ácido 2-[7-((6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.**

25 Se hidrolizó 2-[7-((6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)]metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo con LiOH 1 N de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.4, **Etapa F** para proporcionar el compuesto del título. LCMS  $m/z$  = 496,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,09-2,18 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 2H), 2,60 (dd,  $J$  = 17,1, 10,8 Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, 4H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,84 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (t,  $J$  = 13,4 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80 (dd,  $J$  = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,39 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H).

30 **Ejemplo de Ref. 1.20: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto 30).**

**Etapa A: Preparación de 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo.**

35 A una mezcla agitada de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo (50 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (94 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-(metilsulfonil)benceno (72 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el sólido se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS  $m/z$  = 428,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,50 (dd,  $J$  = 16,7 y 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,86 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,52-3,58 (m, 1H), 4,17-0,25 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,84 (dd,  $J$  = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 8,49 (s, 1H).

45 **Etapa B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Metilsulfonil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.**

50 A la solución agitada de 2-(7-(4-(metilsulfonil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acetato de etilo (40 mg, 0,094 mmol) en dioxano se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,47 ml, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó parcialmente, se diluyó con agua y se acidificó con una solución de HCl. El sólido de color rosado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (26 mg). LCMS  $m/z$  = 400,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,04-2,08 (m, 1H), 2,35 (dd,  $J$  = 16,0 y 9,0 Hz, 1H), 2,63-2,75 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,73 (dd,  $J$  = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H), 10,47 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

55 **Ejemplo de Ref. 1.21: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto 28).**

**Etapa A: Preparación de 4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.**

60 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 NaHCO<sub>3</sub>, 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 para dar el compuesto del título (280 mg) en forma de un aceite incoloro. LCMS  $m/z$  = 301,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub> δ 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 y 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

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

5 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 de HCl a pH 4, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua,  
10 se secó y se concentró. 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. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

**15 Etapa C: Preparación de 4-(Bromometil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(trifluorometil)benceno.**

A una solución agitada de 4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)fenilmetanol (80 mg, 0,29 mmol) en DCM seco (1 ml) se le añadió tribromofosfina (11 µl, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96-1,06 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,55-1,72 (m, 6H), 2,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,0 y 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

**25 Etapa D: Preparación de 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

A una mezcla agitada de reacción de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (40 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (75 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 4-(bromometil)-1-(ciclohexilmetil)-2-(trifluorometil)benceno (78 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite. LCMS *m/z* = 514,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96-1,06 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,72 (m, 6H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 16,7 y 11,2 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,70-2,86 (m, 4H), 3,52-3,58 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz y 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

**40 Etapa E: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

A una solución agitada de 2-(7-(4-(ciclohexilmetil)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (40 mg, 0,078 mmol) en dioxano se le añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (0,39 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó parcialmente, después se diluyó con agua y se acidificó con una solución de HCl. El sólido de color rosado se recogió y se secó para dar el compuesto del título (19,5 mg). LCMS *m/z* = 486,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,96-1,06 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 3H), 1,55-1,70 (m, 6H), 2,05-2,10 (m, 1H), 2,40 (dd, *J* = 16,0 y 9,0 Hz, 1H), 2,62-2,75 (m, 6H), 3,42-3,50 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,72 (dd, *J* = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 12,20 (a, 1H).

**50 Ejemplo de Ref. 1.22: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Etilamino)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 27).**

A una mezcla de 2-(7-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (50 mg, 0,11 mmol) en dioxano se le añadieron 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (4,4 mg, 0,011 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (5 mg, 5,5 µmol), etanamina 2 M en THF (0,28 ml, 0,55 mmol) y *tert*-butóxido sódico (21 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h en irradiación por microondas, se inactivó por una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en primer lugar por TLC preparativa seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS *m/z* = 433,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1-30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 17,0 y 10,9 Hz, 1H), 2,75-2,86 (m, 4H), 3,23 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54-3,62 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,5 y 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.23: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 26).****Etapas A: Preparación de 4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benzoato de ciclopropilmetilo.**

A una solución de ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (0,483 g, 2,343 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,29 g, 7,03 mmol) seguido de (bromometil)ciclopropano (0,568 ml, 5,86 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se recogió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua (tres veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> 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 aceite (0,643 g). LCMS *m/z* = 315,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,33-0,44 (m, 4H), 0,59-0,69 (m, 4H), 1,21-1,34 (m, 2H), 4,01 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,02 Hz, 1H).

**Etapas B: Preparación de ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benzoico**

A una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benzoato de ciclopropilmetilo (0,642 g, 2,043 mmol) en THF:MeOH (1:1, 10 ml) se le añadió LiOH (1 M, ac.) (12,26 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se interrumpió con HCl (1 M, ac.) y se extrajo con EtOAc (dos veces). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,502 g). LCMS *m/z* = 261,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,39-0,46 (m, 2H), 0,62-0,71 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 1H), 4,03 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,02 Hz, 1H).

**Etapas C: Preparación de 4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanol.**

A una solución de ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benzoico en THF (7 ml) a 0 °C se le añadió lentamente BH<sub>3</sub>DMS (2,0 M en THF) (1,592 ml, 3,18 mmol). Después de agitar durante 0,5 h a 0 °C, la reacción se dejó regresar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C y se extrajo con EtOAc (tres veces). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,358 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,34-0,43 (m, 2H), 0,57-0,67 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 1H), 3,94 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,46, 2,02 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H).

**Etapas D: Preparación de 4-(Clorometil)-1-(ciclopropilmetoxi)-2-(trifluorometil)benceno.**

A una solución de 4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanol (0,258 g, 1,454 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,637 ml, 8,72 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua y se extrajo con hexanos (dos veces). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (tres veces), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,275 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,36-0,43 (m, 2H), 0,59-0,67 (m, 2H), 1,21-1,34 (m, 1H), 3,95 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,53, 2,34 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,15 Hz, 1H).

**Etapas E: Preparación de 2-(7-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

A una solución de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (0,069 g, 0,264 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,086 g, 0,264 mmol) seguido de 4-(clorometil)-1-(ciclopropilmetoxi)-2-(trifluoroinetil)benceno (0,070 g, 0,264 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y 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 aceite de color amarillo claro (0,023 g). LCMS *m/z* = 488,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,35-0,44 (m, 2H), 0,58-0,67 (m, 2H), 1,24-1,34 (m, 4H), 2,04-2,16 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 16,74, 11,05 Hz, 1H), 2,68-2,90 (m, 4H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,94 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 4,15-4,27 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,82 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,53, 1,96 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H).

**Etapas F: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

A una solución de 2-(7-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (22,9 mg, 0,047 mmol) en dioxano se le añadió LiOH 1 M (0,188 ml, 0,188 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M. El extracto de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS *m/z* = 460,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,30-4,38 (m, 2H), 0,52-0,59 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 15,98, 8,91 Hz, 1H), 2,59-2,76 (m, 4H), 3,99 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 8,84, 2,40 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 2H), 10,45 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.24: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 24).**

**Etapa A: Preparación de 4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de Ciclopentilo.**

A partir de bromociclopropano, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa A** para dar un aceite. LCMS  $m/z$  = 343,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,58-1,72 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 6H), 1,88-2,02 (m, 6H), 4,87-4,99 (m, 1H), 5,32-5,45 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,72, 2,42 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,89 Hz, 1H).

**Etapa B: Preparación de ácido 4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benzoico.**

A partir de 4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benzoato de ciclopentilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa B** para dar un sólido de color blanco. LCMS  $m/z$  = 275,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa C: Preparación de (4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanol.**

A partir de ácido 4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benzoico, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa C** para dar un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,61-1,68 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,84-4,91 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,89 Hz, 1H).

**Etapa D: Preparación de 4-(Clorometil)-1-(ciclopentiloxi)-2-(trifluorometil)benceno.**

A partir de (4-(ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)metanol, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa D** para dar un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,58-1,70 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,53, 2,34 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,15 Hz, 1H).

**Etapa E: Preparación de 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

A partir de 4-(clorometil)-1-(ciclopentiloxi)-2-(trifluorometil)benceno, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa E** para dar un aceite. LCMS  $m/z$  = 502,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,76-1,97 (m, 6H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,51 (dd, J = 16,74, 11,18 Hz, 1H), 2,68-2,89 (m, 4H), 3,49-3,61 (m, 1H), 4,14-4,28 (m, 2H), 4,8-4,91 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H).

**Etapa F: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Ciclopentiloxi)-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

El compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa F** para dar un sólido. LCMS  $m/z$  = 474,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,53-1,79 (m, 6H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 15,92, 8,97 Hz, 1H), 2,58-2,79 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 1H), 4,94-5,08 (m, 3H), 6,69 (dd, J = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,22 Hz, 1H), 7,61-7,72 (m, 2H), 10,45 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H)

**Ejemplo de Ref. 1.25: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 25).**

**Etapa A: Preparación de 4-(Hidroximetil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.**

A una solución de (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metanol (0,300 g, 1,425 mmol) en DMA se le añadieron dicianocinc (0,335 g, 2,85 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,165 g, 0,142 mmol). El matraz de reacción se desgasificó, se cargó con nitrógeno y después se calentó a 150 °C durante 6 h en irradiación por microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> 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 (0,105 g). LCMS  $m/z$  = 202,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,98 (s a, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,69 (d, J = 0,88 Hz, 1H), 7,77-7,88 (m, 2 H)

**Etapa B: Preparación de 4-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

A partir de 4-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa D** para dar un aceite. LCMS  $m/z$  = 220,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,65 (s, 2H), 7,73 (d, *J* = 1,39 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,71 Hz, 2 H).

**Etapa C: Preparación de 2-(7-(4-Ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

5 A partir de 4-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, el compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa E** para dar un aceite. LCMS *m/z* = 443,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 2,03-2,18 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 16,80, 11,24 Hz, 1H), 2,68-2,91 (m, 4H), 3,48-3,63 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,72, 2,53 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,73-7,81 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H).

**Etapa D: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

15 El compuesto del título se preparó usando un método similar como se ha descrito en el Ejemplo 1.23, **Etapa F** para dar un sólido. LCMS *m/z* = 415,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01-2,14 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 15,98, 9,03 Hz, 1H), 2,57-2,78 (m, 4H), 3,38-3,53 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,75 (dd, *J* = 8,78, 2,45 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 12,18 (s a, 1 H)

**Ejemplo de Ref. 1.26: Preparación de ácido 2-(7-(Carbamoil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 29).**

25 A una solución de ácido 2-(7-(4-ciano-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (9,0 mg, 0,022 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.) para ajustar el pH a 3. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el residuo se purificó por HPLC preparativa/MS para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,1 mg). LCMS *m/z* = 433,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01-2,14 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,57-2,78 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,72 (d, *J* = 11,37 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.27: Preparación de ácido 2-(7-(4-(Pirazin-2-il)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 31).**

**Etapa A: Preparación de 4-(Pirazin-2-il)fenil)metanol.**

40 Una mezcla de 2-cloropirazina (0,230 ml, 2,62 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (517 mg, 3,41 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (303 mg, 0,262 mmol) y una solución acuosa 2 M de fosfato potásico (2,62 ml, 5,24 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (350 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS *m/z* = 187,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,79 (s, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 2,4 y 1,6 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

**Etapa B: Preparación de metanosulfonato de 4-(pirazin-2-il)bencilo.**

50 A una solución agitada de 4-(pirazin-2-il)fenil)metanol (40 mg, 0,22 mmol) y DIEA (56 µl, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (29,5 mg, 0,258 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (50 mg) sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 265,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa C: Preparación de 2-(7-(4-(Pirazin-2-il)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

55 A una mezcla de 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (20 mg, 0,077 mmol) y carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 4-(pirazin-2-il)bencilo metanosulfonato (41 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg). LCMS *m/z* = 428,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 16,7 y 11,2 Hz, 1H), 2,70-2,87 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 2,3 y 1,6 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

65

**Etapas D: Preparación de ácido 2-(7-(4-(pirazin-2-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

A una solución agitada de 2-(7-(4-(pirazin-2-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (15 mg, 0,035 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió una solución 1 M de hidróxido de litio (0,175 ml, 0,175 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se acidificó con una solución de HCl. La mezcla se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color rosado. LCMS  $m/z$  = 400,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,04-2,12 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 16,0 y 9,0 Hz, 1H), 2,62-2,75 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,7 y 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,61 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 2,3 y 1,6 Hz, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 10,47 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

**Ejemplo de Ref. 1.28: Preparación de ácido 2-(7-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 32).****15 Etapas A: Preparación de 2-(7-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

En un vial de 4 ml se pusieron 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (64,8 mg, 0,250 mmol), carbonato de cesio (81 mg, 0,250 mmol) y 4-(4-(bromometil)fenil)-1,2,3-tiadiazol (63,8 mg, 0,250 mmol). Se añadió DMA (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se retiró por filtración y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (42,7 mg). LCMS  $m/z$  = 434,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**25 Etapas B: Preparación de ácido 2-(7-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

A una solución de 2-(7-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (42,7 mg, 0,030 mmol) en dioxano se le añadió LiOH 1 M (0,394 ml, 0,394 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M. El extracto EtOAc se secó sobre MgSO<sub>4</sub> 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. LCMS  $m/z$  = 406,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,03-2,12 (m, 1H), 2,36 (dd, *J* = 16,04, 8,97 Hz, 1H), 2,58-2,79 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,78, 2,46 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

**35 Ejemplo 1.29: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)enciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12).****40 Etapas A: Preparación de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.**

A una solución de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoico (200 g, 891 mmol) en MeOH (600 ml, 14,8 mol) se le añadió ácido sulfúrico (27 ml, 445 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 h, se dejó enfriar y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo líquido resultante (~250 ml) se vertió sobre hielo-agua por lo que se formó una suspensión de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con NaOH 0,05 N (3 x 200 ml) seguido de H<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). El sólido se secó al vacío durante 16 h seguido de 4 h a 40 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (197,0 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 3,98 (s, 3H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

**50 Etapas B: Preparación de 4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benzoato de metilo.**

A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzoato (196,7 g, 824 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota bromuro de ciclopentilcinc (H) (1979 ml, 989 mmol) a 7,8 °C. La temperatura al final de la adición se elevó a 22 °C. A la solución de color pardo oscuro se le añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (21,07 g, 41,2 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) a 0 °C, se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después a 22 °C durante 2 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. Los sólidos se lavaron con EtOAc (3 x 300 ml), el filtrado se combinó con el concentrado anterior y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 600 ml) y salmuera (2 x 500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se decantaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (227 g) sin purificación adicional. LCMS  $m/z$  = 273,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,71-1,60 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 3,46 (quintuplete, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

**Etapa C: Preparación de 4-(Ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol.**

A una solución de 4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benzoato (224 g, 823 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se le añadió gota a gota LiBH<sub>4</sub> (494 ml, 987 mmol, solución 2 M en THF) a 22 °C. La suspensión resultante se agitó a 85,5 °C durante 5,5 h. La solución de color pardo oscuro se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 5 añadiendo lentamente HCl 6 N (130 ml). Las capas se separaron y a la fase acuosa se le añadieron H<sub>2</sub>O (250 ml) y NaCl (20 g). Los productos acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (2 x 250 ml). La capa de EtOAc se añadió a la fase orgánica separada previamente y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los sólidos se lavaron con EtOAc (3 x 400 ml). Los orgánicos combinados se evaporaron de forma giratoria y el residuo oleoso de color pardo oscuro se sometió a cromatografía sobre sílice para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (110 g). LCMS *m/z* = 243,3 [M - H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,67-1,55 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 2H), 3,39 (quintuplete, J = 8,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,62 (s, 1H).

**Etapa D: Preparación de 4-(Clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.**

A 4-(ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol (110 g, 113 mmol), cloruro de tionilo (329 ml, 4,50 mol) se le añadió gota a gota a tal temperatura para mantener la temperatura interna entre 10-25 °C (enfriado con hielo-agua). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3,5 h seguido de 6 h a 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo oleoso resultante se vertió en hielo-agua (450 ml) en agitación vigorosa. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 ml) y salmuera (2 x 400 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> recién preparado y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (113,3 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,67-1,57 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 2H), 3,39 (quintuplete, J = 8,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

**Etapa E: Preparación de 2-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

A una solución de 2-yodo-4-metoxianilina (20,0 g, 80 mmol), 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo (20,5 g, 120 mmol, 1,5 equiv.) y ortosilicato de tetraetilo (21,7 g, 104 mmol, 1,3 equiv.) en DMF anhidra (100 ml) se le añadió *p*-toluenosulfonato de piridina (0,807 g, 3,21 mmol, 0,04 equiv.). La solución de color pardo oscuro se agitó a 135 °C durante 5 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se dejó enfriar a 100 °C y después se añadió DIPEA (31,1 g, 241 mmol, 3 equiv.) seguido de Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,541 g, 2,41 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 22 h en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM, se filtró a través de un lecho de sílice y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título. LCMS *m/z* = 274,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa F: Preparación de 2-(7-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

Se transfirió DCM (305 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l y se enfrió a -11 °C (interna) (baño de hielo-acetona). Se añadió BBr<sub>3</sub> (72,0 ml, 761 mmol) a DCM con agitación. Se añadió en gotas una solución de 2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (41,62 g, 152 mmol) en DCM (145 ml) manteniendo la temperatura interna entre -5 a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó durante 1 h por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de hielo (400 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (400 ml) y se agitó bien (el pH se mantuvo a 9-7). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo residual se purificó por una capa de gel de sílice para dar el compuesto del título (8,03 g). LCMS *m/z* = 260,2.

**Etapa G: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo.**

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l en una atmósfera de nitrógeno se pusieron 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (55,85 g, 215 mmol), carbonato de cesio (84,2 g, 258 mmol), 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (68 g, 259 mmol) en DMA (670 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se añadió hexanos (400 ml) y se calentó a 40 °C para dar una solución de color pardo. La solución se enfrió a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró al vacío y se secó al vacío para dar el compuesto del título (129,7 g). LCMS *m/z* = 486,2.

**Etapa H: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l se puso 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acetato de etilo (139,4 g, 287 mmol) en dioxano (1,8 l). A la mezcla se le añadió hidróxido de litio 2 N (0,431 l, 861 mmol) y se calentó a 45-55 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El

residuo se añadió MTBE/agua y se acidificó con HCl concentrado (hasta pH 3) manteniendo al mismo tiempo la temperatura por debajo de 20 °C con un baño de hielo. La capa acuosa se separó y se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua hasta un pH3 al final de los lavados. Se añadieron acetonitrilo y agua a la solución de MTBE y la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título (130 g) sin purificación adicional. LCMS m/z = 458,4.

#### Resolución a través de HPLC quiral (realizada por Chiral Technologies luc)

Columna: ChiralCel® OJH® preparativa en fase normal  
 Eluyente: CO<sub>2</sub>/MeOH (75-25 %)  
 Gradiente: Isocrático  
 Flujo: 400 ml/min  
 Detector: 254 nm  
 Tiempos de retención: 1<sup>er</sup> enantiómero: 9,1 min (parece corresponder al 2<sup>o</sup> enantiómero purificado en condiciones de HPLC quiral descritas en el Ejemplo 1.4); 2<sup>o</sup> enantiómero: 13,9 min (parece corresponder al 1<sup>er</sup> enantiómero purificado en condiciones de HPLC quiral descritas en el Ejemplo 1.4).

Después de la resolución quiral, las fracciones purificadas respectivas se concentraron a sequedad.

A una solución del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 como se ha descrito en el Ejemplo 1.29 en acetonitrilo y etanol, se le añadió (S)-1-fenetilamina (1 equivalente). La mezcla se calentó brevemente y se dejó concentrar mediante evaporación lenta. Se formó un precipitado, se filtró y se secó. Se obtuvieron cristales individuales del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 (como se ha descrito en el Ejemplo 1.29) y se sometieron a análisis por cristalografía de rayos X. Se observó que eran como se representan en la figura 21.

#### **Ejemplo 1.30: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12).**

##### **Etapas A: Preparación de 1-(2-(Trifluorometil)fenil)ciclopentanol.**

Una solución de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 2,222 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C (baño de hielo seco-IPA) en una atmósfera de argón. Se añadió en gotas BuLi (2,5 M en hexanos, 1,068 ml, 2,67 mmol) con una agitación eficiente. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 40 min. Se añadió lentamente (en gotas) una solución de ciclopentanona (0,243 g, 2,89 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, se llevó gradualmente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con agua y se acidificó a pH 4-5 mediante la adición de HCl concentrado. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua (2 veces), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (250 mg). LCMS m/z = 213,1 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>.

##### **Etapas B: Preparación de 1-Ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.**

A una solución de 1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopentanol (5,1 g, 22,15 mmol) en etanol (32 ml) se le añadió Pd al 10 %-C (500 mg; Degussa; húmedo) y la mezcla se hidrogenó durante una noche con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se vertió en hielo-agua (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 70 ml). La capa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se lavó con agua (1 x 75 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (4,3 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,58-1,67 (m, 4H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H).

##### **Etapas C: Preparación de 4-Bromo-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.**

A una solución de 1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (0,5 g, 2,334 mmol) en ácido acético (2,5 ml) se le añadió bromo (1,202 ml, 23,34 mmol). La mezcla se agitó bien, se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2,5 ml), y se agitó a 40 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con agua seguido de una solución de tiosulfato sódico, y después con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (250 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,52-1,75 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4 Hz, 2 Hz, 1H).

##### **Etapas D: Preparación de 4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benzaldehído.**

En un matraz de fondo redondo de 15 ml se pusieron 4-Bromo-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (0,186 g, 0,635 mmol) y THF anhidro (1,86 ml) en una atmósfera de argón. La solución se agitó bien y se enfrió a -78 °C (baño de hielo seco-IPA). Se añadió en gotas (lentamente) BuLi (2,5 M en hexanos, 0,281 ml, 0,703 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó a baja temperatura durante 25 min. Se añadió en gotas DMF anhidra (0,1 ml, 0,766 mmol) a -78 °C (lentamente). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min y después en temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite (60 mg).

5 LCMS *m/z* = 243,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,55-1,7 (m, 4H), 1,79-1,94 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H).

#### Etapa E: Preparación de (4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol.

10 A una solución de 4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benzaldehído (0,25 g, 1,032 mmol) en etanol (2,5 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,047 g, 1,238 mmol) y la mezcla se agitó en temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua, se acidificó con HCl 6 N, se diluyó con más agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,22 g). LCMS

15 *m/z* = 227,5 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,54-1,72 (m, 4H), - 1,77-1,89 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 5,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,52-7,6 (m, 3H).

#### Etapa F: Preparación de 4-(Clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.

20 A (4-ciclopentil-3-(trifluorometil)fenil)metanol (110 g, 113 mmol) cloruro de tionilo (329 ml, 4,50 mol, 10 equiv.) se le añadió gota a gota a tal velocidad que se mantuvo la temperatura interna entre 10-25 °C (enfriado con hielo-agua). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3,5 h seguido de 6 h a 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo oleoso resultante se vertió en hielo-agua (450 ml) en agitación vigorosa. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 ml) y salmuera (2 x 400 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> recién

25 preparado, y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno en forma de un aceite de color amarillo pálido (113,3 g, 96 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 3,39 (quintuplete, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H).

30 **Etapa G: Preparación de 3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta [β]indolo-3-carboxilato de etilo.**

A una suspensión de clorhidrato de (4-metoxifenil)hidrazina (379,5 g, 2,17 mol) y 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (526 g, 2,17 mol) en EtOH (2,0 l), se añadió AcOH (131 g, 124 ml, 2,17 mol) y la

35 mezcla se agitó a 75 °C durante 18 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión de color pardo oscuro fina se dejó enfriar y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso de color pardo se recogió en EtOAc (2 l), se filtró y los orgánicos se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (703,4 g) en forma

40 de un aceite de color pardo oscuro espeso. LCMS *m/z* = 346,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,82-2,70 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,12-4,00 (m, 4H), 6,67 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H).

45 **Etapa H: Preparación de ácido 3-(Carboximetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indolo-3-carboxílico.**

Se añadió lentamente una solución acuosa al 50 % en peso de NaOH (346 g, 4,32 mol, 4 equiv.) a una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indolo-3-carboxilato de etilo (373 g, 1,08 mol) en EtOH (2,0 l) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 18 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión de color pardo se neutralizó a 0 °C con HCl 6 N y el disolvente se evaporó. El residuo de color pardo se repartió entre H<sub>2</sub>O (2 l) y EtOAc (1 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (3 x 500 ml) y el pH de la

50 fase acuosa se ajustó a 3-4 con HCl 6 N. El precipitado se recogió y se secó al vacío a temperatura ambiente durante una noche para dar el compuesto del título (191,4 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS *m/z* = 290,4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,43-2,36 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,66 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 12,30 (s, 2H).

#### Etapa I: Preparación de ácido 2-(7-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acético.

60 Una solución de ácido 3-(carboximetil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indolo-3-carboxílico (191 g, 0,66 mol) en AcOH (1,0 l) se agitó a 60 °C durante 4,5 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La solución de color pardo oscuro se concentró. El precipitado se recogió, se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 500 ml) y se secó a 40 °C al vacío durante una noche para dar el compuesto del título (126,4 g) en forma de un sólido de color pardo. LCMS *m/z* = 246,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,12-2,04 (m, 1H), 2,35 (dd, *J* = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,77-2,60 (m, 4H), 3,50-3,43 (m, 1H),

65 3,72 (s, 3H), 6,62 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).

**Etapa J: Preparación de 2-(7-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acetato de etilo.**

A una solución de BBr<sub>3</sub> (115 g, 43,3 ml, 458 mmol, 3 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) una suspensión de ácido 2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acético (37,44 g, 153 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se le añadió lentamente manteniendo al mismo tiempo la temperatura de reacción entre -5 °C a 0 °C. La suspensión de color pardo oscuro resultante se agitó a -5 a 0 °C durante 1 h más. Se añadió gota a gota EtOH (187 ml) a la mezcla de reacción manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 0-10 °C. La solución resultante se calentó a 40 °C durante 30 min. La solución se enfrió y el pH se ajustó a 8 añadiendo lentamente NaOH 10 N (142,9 ml, 1,43 mol), manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 0-3 °C. El disolvente se retiró a presión reducida hasta que quedó aproximadamente 200 ml de concentrado. El pH se ajustó a aproximadamente 7 con HCl concentrado, la suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 200 ml) y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante una noche. El material de color pardo claro se disolvió en EtOAc (200 ml), y se filtró lavando los sólidos con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó de forma giratoria para dar el compuesto del título (35,2 g) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS *m/z* = 260,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* = 15,7, 8,9 Hz, 1H), 2,71-2,55 (m, 3H), 2,76 (dd, *J* = 15,7, 5,5 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,49 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

**Etapa K: Preparación de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acetato de etilo.**

A una solución de 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (46,2 g, 176 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (400 ml) se le añadió en una porción 2-(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acetato de etilo (38,0 g, 147 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71,6 g, 220 mmol, 1,5 equiv.). Se observó una exotermia sobre los primeros 15 min (la temperatura aumentó a 72,8 °C), después de lo cual la mezcla se agitó adicionalmente a 50 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 13,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró bajo succión lavando los sólidos con EtOAc y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo oleoso de color pardo oscuro se recogió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 300 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron de forma giratoria para dar el compuesto del título (77 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro espeso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS *m/z* = 486,4 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,73 - 1,54 (m, 4H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 2,44 (dd, *J* = 17,2, 8,4 Hz, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 4H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,72 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 10,47 (s, 1H).

**Etapa L: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acético.**

A una solución de 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acetato de etilo (71,2 g, 147 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH·H<sub>2</sub>O (220 ml, 2 M, 3 equiv.). La mezcla de dos fases resultante se agitó a 50 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el pH se ajustó a 3-4 con HCl 6 N. El disolvente se evaporó de forma giratoria y a la mezcla acuosa/producto de dos fases se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas se separaron y los orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 300 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron de forma giratoria. El residuo oleoso de color pardo oscuro se recogió en MeOH y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo de color pardo oscuro se recogió de nuevo en una cantidad mínima de MeOH y se dejó en el frigorífico durante 16 h. El precipitado se recogió bajo succión, lavando los sólidos con hexanos, y se secó a alto vacío para proporcionar el producto (34,5 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El filtrado que contenía el producto se concentró a sequedad para dar un sólido mullido de color pardo oscuro (33,6 g) que se procesó adicionalmente por separado. LCMS *m/z* = 458,2 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,76-1,57 (m, 4H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 3H), 2,38 (dd, *J* = 15,2, 8,8 Hz, 1H), 2,80-2,62 (m, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 10,48 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

**Ejemplo 1.31: Preparación de ácido 2-(7-(4-Ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[β]indol-3-il)acético.****Etapa A: Preparación de 1-Ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.**

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, una entrada de nitrógeno seco, un condensador y un embudo de adición se pusieron THF anhidro (750 ml) y magnesio (40,5 g, 1667 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión se enfrió a 10 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de FeCl<sub>3</sub> (18,02 g, 111 mmol) en THF anhidro (80 ml) (Nota: la disolución de FeCl<sub>3</sub> en THF fue exotérmica) a la suspensión de magnesio mediante una jeringa. A la mezcla de reacción se le añadió

N1,N1,N2,N2-tetrametiletano-1,2-diamina (201 ml, 1333 mmol) a través de un embudo de adición de 500 ml a 15 °C haciendo que la temperatura ascienda hasta 22,5 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 18 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h y 45 min. Después, se calentó a 44-45 °C, se agitó durante 1 h, se enfrió a 5-10 °C, y se añadió gota a gota una mezcla de 1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (150 ml, 1111 mmol) y bromociclopentano (143 ml, 1333 mmol) manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna bajo 30 °C (la temperatura se mantuvo entre 22 a 30 °C). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se enfrió a 17-18 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción principal se enfrió a 10 °C y se le añadió magnesio (15 g). Mientras tanto, en un matraz de fondo redondo de 1 l separado en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió Mg (20 g, 0,5 equiv.) en THF (300 ml) a una solución de FeCl<sub>3</sub> (9 g, 0,5 equiv.) en THF anhidro (30 ml) como se ha descrito anteriormente. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a 45 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota en la mezcla de reacción principal mediante un embudo de adición (el magnesio restante se transfirió mediante una espátula) manteniendo al mismo tiempo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 5 °C (baño de hielo) y se inactivó lentamente con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (150 ml) (la inactivación fue exotérmica y se añadió lentamente NH<sub>4</sub>Cl sat. con una agitación eficiente). Se añadió Celite después de interrumpir la reacción y se agitó bien. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado de 3 l. La torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró a presión reducida a 37 °C (temperatura de baño)/155 Torr para obtener un aceite de color pardo. El aceite se enfrió mediante un baño de hielo y se vertió HCl 6 N (500 ml) en éste lentamente con una agitación eficiente (la adición de HCl fue exotérmica inicialmente, después la exotermia desapareció). La mezcla se extrajo con hexano (2 x 400 ml). La capa de hexano se separó y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado (capa de hexano) se lavó con agua (3 x 300 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se añadió sílice (550 g); se suspendió bien. La suspensión se filtró y el filtrado (color amarillo claro) se concentró a presión reducida (evaporador rotatorio; temp. de baño 37 °C a 185-188 Torr), para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja claro, (190 g, 91,4 % de pureza por LC a 214 nm). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,56-1,71 (m, 4H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,16-7,65 (m, 2H).

#### **Etapas B: Preparación de 4-(Clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno.**

En un matraz de reacción de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno seco se puso 1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (50 g, 233 mmol). El material se agitó y se enfrió a -12 °C (baño de hielo seco/IPA). Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (100 ml, 1877 mmol) de manera que la temperatura se mantuvo entre -12 °C a -10 °C. La mezcla se enfrió a -15 °C y se añadió s-trioxano (27,3 g, 303 mmol) en 3 lotes (de 9,1 g cada lote) mientras que la temperatura se mantuvo entre -15 °C a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C y casi inmediatamente se añadió lentamente ácido sulfuroclorhídrico (28,1 ml, 420 mmol) manteniendo la temperatura entre -10 °C a -5 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a -5 °C y durante 3 h entre -2 a -3 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió lentamente (con una agitación eficiente) en hielo-agua (1 l). Se añadió MTBE (700 ml) y la mezcla se agitó bien. Se añadió Celite (300 g) y se agitó bien. La suspensión de celite se filtró y el lecho de celite se lavó con MTBE. La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con MTBE (1 x 700 ml). La capa de MTBE combinada se lavó con agua (1 x 500 ml) seguido de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 350 ml). Después, la capa de MTBE se lavó con agua (2 x 500 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se concentró (a 38 °C, temperatura de baño; 200 Torr) para dar un aceite de color amarillo. El aceite se recogió en hexano (500 ml) y se filtró a través de un lecho de sílice; después el lecho de sílice se lavó con hexano. El filtrado se concentró a presión reducida (38 °C, temperatura de baño; a 200 Torr) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (36,2 g; 89 % de pureza por LC a 214 nm). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,55-1,72 (m, 4H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 7,62-7,72 (m, 3H).

#### **Etapas C: Preparación de 1-Ciclopentil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-2-(trifluorometil)benceno.**

En un matraz de 1 l equipado con un agitador, un termopar, un condensador y una entrada de nitrógeno, se puso nitrofenol (28 g, 201 mmol) en DMA (150 ml) y polvo de carbonato potásico (28,7 g, 207 mmol). Se añadió 4-(clorometil)-1-ciclopentil-2-(trifluorometil)benceno (45,4 g, 173 mmol) y se lavó con DMA (120 ml). La reacción se calentó a 80 °C (baño, interna 77 °C) durante una noche. La mezcla se enfrió y se vertió en hielo agua (1 l). Los sólidos formados se dejaron reposar con agitación durante 4 h y se recogieron por filtración. El sólido recogido se agitó en una solución de bicarbonato sódico (300 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. El residuo de color amarillo pálido se lavó con hexanos (250 ml) y los sólidos se secaron en horno de vacío durante una noche para dar el compuesto del título (41,4 g, puro ~85 % por LC). LCMS m/z = 366,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Etapas D: Preparación de clorhidrato de 4-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)anilina.**

En un matraz de 2 l equipado con un agitador y un termopar, se puso 1-ciclopentil-4-((4-nitrofenoxi)metil)-2-(trifluorometil)benceno (40 g, 109 mmol) en ACN (520 ml). Se añadió cloruro de amonio (3 M, 520 ml) y la mezcla se agitó y se enfrió a 2,5 °C. Se añadió en porciones cinc (35,8 g, 547 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite (50 g) y el lecho de filtro se lavó con ACN (150 ml). La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo de nuevo con acetato de isopropilo (200 ml). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico (50 g), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en etanol (120 ml), se añadió HCl (1,25 M en EtOH, 140 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la retirada del disolvente, los sólidos residuales se trituraron con ACN (120 ml), se filtraron, se lavaron con ACN (2 x 50 ml), y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (29,8 g).

5

**Etapas E: Preparación de clorhidrato de (4-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)fenil)hidrazina.**

Se suspendió clorhidrato de 4-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)anilina (30 g, 81 mmol) en agua (285 ml), y se añadió HCl concentrado (18 ml). La suspensión se agitó eficientemente y se enfrió en un baño de hielo/IPA a -0 °C. Se añadió nitrito sódico (5,57 g, 81 mmol) en agua (12 ml). Después de la adición, la reacción se agitó a 2 °C durante 40 minutos. Algunos sólidos en el lateral se lavaron con ACN (10 ml). La mezcla se enfrió a -1 °C y se añadió lentamente cloruro de estaño (II) (45,9 g, 242 mmol) disuelto en HCl concentrado (30 ml). Se formó un precipitado espeso y la agitación continuó durante 30 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se filtró, se lavó con HCl (0,1 M) y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título (40,6 g).

10

15

**Etapas F: Preparación de 7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indolo-3-carboxilato de etilo.**

En un matraz de 1 l se puso EtOH (500 ml). Se añadió ácido sulfúrico (2,4 g, 23,98 mmol) a 40 °C seguido de 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (15,2 g, 62,7 mmol). Se añadió clorhidrato de (4-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)fenil)hidrazina (24,0 g, 62,0 mmol) y la solución se volvió de color amarillo claro y homogénea. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche con un condensador Dean-Stark fijado. La mezcla se enfrió y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (200 ml), una solución de bicarbonato sódico (2 x 70 ml), agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se disolvió en hexanos/acetato de etilo (80:20, 300 ml), se añadió gel de sílice (30 g) y se agitó durante 35 minutos. La suspensión se filtró, se lavó con el mismo disolvente de elución (100 ml) y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (26,7 g). LCMS m/z = 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.

20

25

30

**Etapas G: Preparación de 3-(carboxilatometil)-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indolo-3-carboxilato sódico.**

En un matraz de 500 ml se puso 7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indolo-3-carboxilato de etilo (24,1 g, 43,2 mmol) en isopropanol (275 ml). Se añadió una solución de hidróxido sódico (20 %, 129,5 ml, 130 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C (baño) durante 2,5 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se lavó con isopropanol y se secó durante una noche al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (17,5 g). LCMS m/z = 502,6 [M-2Na+3H]<sup>+</sup>.

35

40

**Etapas H: Preparación de ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.**

A una solución agitada de 3-(carboxilatometil)-7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indolo-3-carboxilato sódico (16,5 g, 30,2 mmol) en agua a 40 °C se le añadió una solución de cloruro de amonio (9,71 %, 100 ml). La reacción se calentó a 92 °C (baño) durante 4,4 h. La mezcla se refrigeró durante una noche, se decantó y se trituró con HCl 6 N enfriado con hielo (100 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con HCl diluido (100 ml) y se secó durante una noche en un horno de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (8,5 g). LCMS m/z = 458,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

50

**Ejemplo 1.32: Preparación de la sal Ca del 2º enantiómero del Compuesto 12.**

Antes del uso, el 2º enantiómero del Compuesto 12, como se ha descrito en el Ejemplo 1.29, se suspendió en acetonitrilo durante una noche, se filtró y se secó para producir una forma cristalina. A la forma cristalina (40 mg) se le añadió acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C. El contraión se añadió añadiendo 20 µl de una solución de acetato cálcico (2 M) y 20 µl de agua, después mediante siembra con sal cristalina y dejando enfriar lentamente a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se secó para dar un sólido de color blanco.

55

**Ejemplo 1.33: Preparación de sal de L-arginina del 2º enantiómero del Compuesto 12.**

El 2º enantiómero del Compuesto 12 como se ha descrito en el Ejemplo 1.29 (174,7 mg, 0,381 mmol) se disolvió en IPA (1,57 ml) y se añadió L-arginina (66,4 mg, 0,381 mmol) en forma de una solución en agua (263 µl). La solución homogénea se calentó a 40 °C. Después de 15 min a esta temperatura, se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C haciendo que el precipitado se disuelva. El baño de calor se apagó. Un precipitado comenzó a formarse a 40 °C y la reacción se dejó enfriar a 28 °C antes de recoger los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con agua al 14 % en IPA para dar la sal de L-arginina del compuesto del título (130 mg).

60

65

**Ejemplo 1.34: Preparación de la sal D-lisina del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12.**

Al 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 como se ha descrito en el Ejemplo 1.29 en acetonitrilo con agua al 3 % se le añadió D-lisina (solución acuosa 1 M). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y se secó.

**Ejemplo 1.35: Preparación del solvato de acetonitrilo de la sal de (R)-1-fenetilamina del 2<sup>o</sup> enantiómero del Compuesto 12.**

A una solución del 2<sup>o</sup> enantiómero del Compuesto 12 como se ha descrito en el Ejemplo 1.29 en acetonitrilo se le añadió (R)-1-fenetilamina (1 equivalente). La mezcla se calentó brevemente y se dejó enfriar. Se formó un precipitado, se filtró y se secó. Los cristales individuales de la sal (R)-1-feniletanamina del 2<sup>o</sup> enantiómero del Compuesto 12 (como se ha descrito en el Ejemplo 1.29) se recrystalizaron mediante evaporación lenta en acetonitrilo y acetona y se sometieron a análisis de cristalografía de rayos X. Se observó un solvato de acetonitrilo en la relación de 4 restos de sal con respecto a 1 molécula de acetonitrilo.

**Ejemplo 2: Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo (HTRF<sup>®</sup>) para la medición directa de AMPc.**

Los compuestos se exploraron como agonistas del receptor S1P1 (por ejemplo, receptor S1P1 humano) usando el ensayo HTRF<sup>®</sup> para la medición directa del AMPc (Gabriel et al., Assay and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) y células CHO-K1 recombinantes transfectadas de manera estable con receptores S1P1. Las células CHO-K1 se obtuvieron de la ATCC<sup>®</sup> (Manassas, VA; n.º de catálogo CCL-61). Se detectó un agonista del receptor S1P1 en el ensayo HTRF<sup>®</sup> para la medición directa de AMPc como un compuesto que redujo la concentración de AMPc. También se usó el ensayo HTRF<sup>®</sup> para determinar los valores de CE<sub>50</sub> para agonistas del receptor S1P1.

**Principio del ensayo** El kit de ensayo HTRF<sup>®</sup> se adquirió a través de Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; n.º de catálogo 62AM4PEC). El ensayo HTRF<sup>®</sup> soportado por el kit es un inmunoensayo competitivo entre el AMPc endógeno producido por las células CHO-K1 y el AMPc trazador marcado con el colorante d2. La unión del trazador se visualiza mediante un anticuerpo anti-AMPc marcado con criptato. La señal específica (es decir, transferencia de energía de resonancia de fluorescencia, FRET) es inversamente proporcional a la concentración de AMPc no marcado en el patrón o muestra.

**Curva patrón:** Se calculó la proporción de fluorescencia (665 nm/620 nm) de los patrones (AMPc de 0,17 a 712 nM) incluidos en el ensayo y se usaron para generar una curva patrón de AMPc de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. Se calculó la proporción de fluorescencia de las muestras (compuesto de ensayo o tampón de compuesto) y se usó para deducir las concentraciones de AMPc respectivas mediante referencia a la curva patrón de AMPc.

**Configuración del ensayo:** El ensayo HTRF<sup>®</sup> se llevó a cabo usando un protocolo en dos etapas esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit, en un volumen total de 20 µl por pocillo en un formato de placa de 384 pocillos (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; n.º de catálogo 6008280). Se transfirieron 1500 células CHO-K1 recombinantes a cada uno de los pocillos experimentales en 5 µl de suero salino tamponado con fosfato que contenía cloruro de calcio y cloruro de magnesio ("PBS+"; Invitrogen, Carlsbad, CA; n.º de catálogo 14040) complementado con IBMX (250 µM) y rolipram (20 µM) (inhibidores de fosfodiesterasa; Sigma-Aldrich, San Luis, MO; n.º de catálogo 15879 y n.º de catálogo R6520, respectivamente), seguido de compuesto de ensayo en 5 µl de tampón de compuesto (PBS+ complementado 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. Entonces se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadieron a cada pocillo 5 µl de conjugado AMPc-d2 en tampón de lisis y 5 µl de conjugado de criptato en tampón de lisis, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. Entonces se incubó adicionalmente la placa a temperatura ambiente durante 1 hora, tras la cual se leyó la placa.

**Lectura del ensayo:** La lectura de HTRF<sup>®</sup> se efectuó usando un lector de microplacas PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) o EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Determinados compuestos descritos en el presente documento y sus correspondientes valores de actividad se muestran en la **tabla B**.

**Tabla B**

Compuesto n.º	CE <sub>50</sub> de S1P1 (HTRF)
4	16 nM
8	9 nM
10	26 nM

Algunos otros compuestos descritos en el presente documento tuvieron valores de actividad en el intervalo de aproximadamente 35 pM a aproximadamente 362 nM en este ensayo.

### 5 **Ejemplo 3: Ensayo de Ca<sup>2+</sup> celular/funcional para la actividad agonista en el receptor S1P3.**

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento no tiene o no tiene sustancialmente actividad agonista en el receptor S1P3 usando en ensayos una línea celular de neuroblastoma humano que expresa de manera endógena (predominantemente) los receptores S1P3, S1P2 y S1P5, pero no los receptores S1P1 o S1P4, basándose en el análisis del ARNm (Villullas et al., J. Neurosci. Res., 73:215-226, 2003). De entre estos, los receptores S1P3 y S1P2 responden a agonistas, tales como S1P, con un aumento del calcio intracelular. La falta de aumento o sustancialmente la falta de aumento del calcio intracelular en respuesta a un compuesto de ensayo es indicativa de que el compuesto de ensayo no muestra o no sustancialmente actividad agonista en el receptor S1P3. Dicho ensayo puede llevarse a cabo de manera comercial, por ejemplo, por Caliper LifeSciences (Hopkinton, MA).

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

### 20 **Ejemplo 4: Efecto de los compuestos en el ensayo de reducción de linfocitos periféricos (RLP).**

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento induce reducción de linfocitos periféricos (RLP).

#### 25 **A. Ensayo de RLP en ratones.**

**Animales:** Se alojaron cuatro ratones BALB/c macho (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) por jaula y se les mantuvo en una instalación de humedad controlada (del 40 al 60%) y de temperatura controlada (de 20 a 22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a los ratones una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

**Ensayo de RLP:** Se administró a los ratones una dosis oral de compuesto 5, compuesto 7 o vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5%) en un volumen total de 10 ml/kg. Se recogieron muestras de sangre periférica a las 5 horas después de la dosis. Se anestesió a los ratones con isoflurano y se recogió sangre mediante punción cardíaca. Se obtuvo un recuento completo de células (CBC), que incluye el recuento de linfocitos, usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2, en las que se muestra el recuento de linfocitos de sangre periférica (LSP) para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de LSP por el compuesto de ensayo en comparación con vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra actividad o que induce reducción de linfocitos periféricos. Es evidente a partir de la inspección de las figuras 1 y 2 que el compuesto 5 y el compuesto 7 mostraron actividad para inducir reducción de LSP (linfopenia) en los ratones.

**Ensayo de RLP:** Se administró a los ratones una dosis oral de 1,00 mg/kg del 2° enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) o vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5% en agua estéril) en un volumen total de 10 ml/kg. Se recogieron muestras de sangre periférica a las 5 horas después de la dosis. Se anestesió a los ratones con isoflurano y se recogió sangre mediante punción cardíaca. Se obtuvo un recuento completo de células (CBC), que incluye el recuento de linfocitos, usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la figura 7, en las que se muestra el recuento de linfocitos de sangre periférica (LSP) para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de LSP por el compuesto de ensayo en comparación con vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra actividad o que induce reducción de linfocitos periféricos. Es evidente a partir de la inspección de la figura 7 que el 2° enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) mostró actividad para inducir reducción de LSP (linfopenia) en los ratones.

#### **B. ensayo de RLP en ratas.**

60 **Animales:** Se alojaron dos ratas Sprague-Dawley macho (7 semanas de edad al comienzo del estudio) (Charles River Laboratories) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a las ratas una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

65

**Ensayo de RLP:** Se administró a las ratas una dosis oral de 1,00 mg/kg del 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) o vehículo de dosificación (metilcelulosa al 0,5% en agua estéril) en un volumen total de 1,00 ml/kg. Se recogieron muestras de sangre periférica a las 5 horas después de la dosis. La sangre se recogió a través de un catéter permanente. Se obtuvo un recuento completo de células (CBC), que incluye el recuento de linfocitos, usando un instrumento CELL-DYN® 3700 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Los resultados se presentan en la figura 8, en las que se muestra el recuento de linfocitos de sangre periférica (LSP) para el grupo de 5 horas. La reducción del recuento de LSP por el compuesto de ensayo en comparación con vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra actividad o que induce reducción de linfocitos periféricos. Es evidente a partir de la inspección de la figura 8 que el 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) mostró actividad para inducir reducción de LSP (linfopenia) en las ratas.

#### **Ejemplo 5: Efecto de los compuestos en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).**

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento tiene eficacia terapéutica en la esclerosis múltiple demostrando que tiene eficacia terapéutica en la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), un modelo animal para la esclerosis múltiple. En determinados modelos a modo de ejemplo bien establecidos, la EAE se induce en roedores mediante la inyección del péptido de glucoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG), mediante inyección de proteína básica de mielina (MBP) o mediante inyección de péptido de proteína de proteolípidos (PLP).

#### **A. EAE inducida por MOG en ratones.**

**Animales:** Se alojaron cuatro ratones C57BL/6 hembra (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a los ratones una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

**Inducción de la EAE:** Se inmunizó a los ratones por vía subcutánea, 50 µl por cada flanco trasero, con un total de 100 µg de péptido de MOG<sub>35-55</sub> emulsionado a 1:1 con adyuvante completo de Freund que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* inactivada por calor. Los ratones también recibieron 200 ng de toxina tosferínica por vía intraperitoneal en el día de la inmunización y 48 horas después.

**Puntuación clínica:** Se puntuó la gravedad de los síntomas de la enfermedad del modo siguiente (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = cola flácida O debilidad de las extremidades traseras; 2 = cola flácida Y debilidad de las extremidades/ debilidad de 2 o más extremidades; 3 = grave debilidad de las extremidades o parálisis de una sola extremidad; 4 = parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

**Tratamiento farmacológico:** Se dosificó a los ratones por vía oral vehículo o el 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29), una vez al día desde el día 3 hasta el día 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) se dosificó a 0,3 mg/kg, 1 mg/kg y 3 mg/kg. Se pesó a diario a los ratones. Desde el día 7 en adelante se controlaron a diario los síntomas de enfermedad de los ratones. Después de la última dosis en el día 21, se controló la progresión de la enfermedad a diario durante 2 semanas más. La reducción de la gravedad de los síntomas de enfermedad mediante el 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) en comparación con el vehículo era indicativo de que el compuesto de ensayo mostraba eficacia terapéutica en la EAE. Es evidente a partir de la inspección de la figura 10 que el 2° enantiómero del compuesto **12** (aislado después de la resolución del compuesto **12** mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) mostró actividad en el ensayo de EAE de ratón.

#### **B. EAE inducida por LSP en ratones.**

**Animales:** Se alojaron cuatro ratones SJL/J hembra (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad Western Res, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a los ratones una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

**Inducción de la EAE:** Se inmunizó por vía subcutánea a los ratones con 100 µg de péptido PLP<sub>139-151</sub> emulsionado a 1:1 con adyuvante completo de Freund que contenía 4 mg/ml de *Mycobacterium tuberculosis* inactivada por calor. Los ratones recibieron también 200 ng de toxina tosferínica por vía intravenosa en el día de la inmunización.

**Puntuación clínica:** Se puntuó la gravedad de los síntomas de la enfermedad del modo siguiente (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = cola flácida O debilidad de las extremidades traseras; 2 = cola flácida Y debilidad de las extremidades/ debilidad de 2 o más extremidades; 3 = grave debilidad de las extremidades o parálisis de una sola extremidad; 4 = parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

**Tratamiento farmacológico:** Se dosificó por vía oral a los ratones con vehículo o un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 3 hasta el día 21. El volumen de dosificación fue de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosificó a, *por ejemplo*, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. Se pesó a diario a los ratones. Desde el día 7 en adelante se controlaron a diario los síntomas de enfermedad de los ratones. Después de la última dosis en el día 21, se controló la progresión de la enfermedad a diario durante dos semanas más.

### C. EAE inducida por MBP en ratas.

**Animales:** Se alojaron dos ratas Lewis macho (de 325-375 g al comienzo del estudio) (Harlan, San Diego, CA) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 30-70%) y de temperatura controlada (20-22°C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan-Teklad Western Res., Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a las ratas una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo. Durante el estudio, se pesó a las ratas a diario antes de la puntuación clínica a las 11 am.

**Inducción de la EAE:** Se disolvió la proteína básica de mielina (MBP; de cobaya) en suero salino estéril a una concentración de 1 mg/ml, y después se emulsionó a 1:1 con adyuvante completo de Freund (1 mg/ml). Se administraron 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 y una dosis total de 50 µg de MBP por rata.

**Puntuación clínica:** La gravedad de los síntomas de enfermedad se puntuó a diario después de determinar el peso corporal y de dosificar el fármaco. Se puntuó la gravedad de los síntomas de la enfermedad del modo siguiente (en orden de gravedad creciente): 0 = normal; 1 = debilidad de la cola O extremidades; 2 = debilidad de la cola Y extremidades; 3 = grave debilidad de las extremidades traseras o parálisis de una sola extremidad; 4 = pérdida del tono de la cola y parálisis de 2 o más extremidades; 5 = muerte.

**Tratamiento farmacológico:** Se dosificó a las ratas por vía oral con vehículo o un compuesto de ensayo, 1 hora antes de la inyección de MBP en el día 0 y a diario posteriormente, después de calcular la puntuación clínica, durante toda la duración del estudio. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosificó 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 enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra eficacia terapéutica en la EAE.

### 40 Ejemplo 6: Efecto de los compuestos en la diabetes de tipo I.

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento tiene eficacia terapéutica en la diabetes de tipo I usando un modelo animal para la diabetes de tipo I, tal como la diabetes de tipo I inducida por ciclofosfamida en ratones.

**Animales:** Se tomaron medidas de la glucosa basal en sangre de ratones NOD/Ltj hembra de 9-10 semanas de edad (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) para asegurarse de que son normoglucémicos (el nivel de glucosa en sangre es de 80-120 mg/dl) antes de iniciar el experimento. La glucosa en sangre se mide mediante la extracción de sangre por la cola usando un medidor OneTouch® Ultra® y tiras reactivas (LifeScan, Milpitas, CA).

**Inducción por ciclofosfamida de la diabetes de tipo I:** En el día 0 y en el día 14, se inyectó a ratones NOD normoglucémicos 4 mg de monohidrato de ciclofosfamida por vía intraperitoneal (200 mg/kg) disuelto en suero salino al 0,9%. Si los ratones eran diabéticos (la glucosa en sangre > 250 mg/dl), no se les administró una dosis de refuerzo de ciclofosfamida en el día 14.

**Tratamiento farmacológico:** Se dosificó por vía oral a los ratones con vehículo o compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 0 hasta el día 25. Los compuestos se suspendieron en vehículo de metilcelulosa al 0,5% usando un sonicador para asegurarse una suspensión uniforme. Se pesó a los ratones dos veces al día y se les administró la dosis acorde con su peso. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosificó a, *por ejemplo*, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. La glucosa en sangre se midió dos veces a la semana. Después de completar la dosis en el día 25, se continuó controlando a los ratones y se tomaron medidas de la glucosa en sangre una vez a la semana durante 3 semanas. La promoción de la normoglucemia por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra eficacia terapéutica en la diabetes de tipo I.

**Ejemplo 7: Supervivencia de aloinjerto.**

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento tiene eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto mostrando que tiene eficacia terapéutica para prolongar, por ejemplo, la supervivencia de un aloinjerto de piel en un modelo animal.

**Animales:** Se alojaron cuatro ratones Balbc/J hembra (de 8 a 7 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se alojó y mantuvo a ratones C57BL/6 hembra (de 8 a 10 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) de un modo similar. Se dejó a los ratones una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

**Aloinjerto de piel:** Los ratones Balbc/J y C57BL/6 se usaron como donantes y receptores, respectivamente, en un modelo de trasplante de aloinjerto de piel. Se anestesió a los ratones Balbc/J donantes y se extirparon quirúrgicamente áreas de grosor completo de 0,5 cm de diámetro de la piel abdominal. Se suturaron los injertos de piel de los ratones Balbc/J en el dorso de ratones C57BL/6 receptores anestesiados. Los aloinjertos suturados se cubrieron con gasa de vaselina y un vendaje Bolster durante 7 días. Se dividieron los ratones aloinjertados en 8 grupos de 8 ratones cada uno.

**Puntuación clínica:** Se inspeccionaron los aloinjertos de piel y se registraron imágenes digitales a diario hasta el rechazo, que se definió como el primer día en el que más del 80% del injerto estaba necrosado. Se llevó a cabo el análisis histológico del injerto rechazado en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). En un estudio relacionado opcional, se contaron los linfocitos aislados de los nódulos linfáticos periféricos y el bazo en el día 5 después del trasplante y se caracterizaron respecto de marcadores de activación (por ejemplo, marcadores de activación de células T) mediante citometría de flujo. Igualmente, en el día 5, se retiraron los injertos de los receptores trasplantados, se cortaron en pequeños fragmentos, se digirieron con colagenasa y se sedimentaron sobre Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) para aislar los linfocitos infiltrados en el injerto, que se contaron y caracterizaron respecto de marcadores de activación (por ejemplo, marcadores de activación de células T) mediante citometría de flujo. Se llevó a cabo el análisis histológico del injerto en el día 5 en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

**Tratamiento farmacológico:** Se dosificó por vía oral a los ratones 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 dosificó a, *por ejemplo*, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg. El retraso del tiempo hasta el rechazo del aloinjerto de piel por el compuesto de ensayo en comparación con vehículo es indicativo de que el compuesto de ensayo muestra eficacia terapéutica para prolongar la supervivencia del aloinjerto de piel.

**Ejemplo 8: Efecto de los compuestos en la colitis.**

Puede demostrarse que un compuesto descrito en el presente documento tiene eficacia terapéutica en la colitis usando un modelo animal de colitis. Se conocen en la técnica modelos animales adecuados (Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000). Un primer modelo animal ejemplar para colitis es la colitis inducida por ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se asemejan a los de la enfermedad de Crohn (Neurath et al., J. Exp. Med., 182:1281-1290, 1995; Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000). Un segundo modelo animal ejemplar para la colitis es la colitis inducida por sulfato sódico de dextrano (DSS), que presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se asemejan a los de la colitis ulcerosa (Okayasu et al., Gastroenterology, 98:694-702, 1990; Boismenu et al., J. Leukoc. Biol., 67:267-278, 2000). Puede ensayarse comercialmente la eficacia de los compuestos en al menos la colitis inducida por DSS y la colitis inducida por TNBS, por ejemplo, por Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME).

**A. Modelo de colitis de ratón.**

**Animales:** Se alojaron cuatro ratones BALB/C macho (de 6 semanas de edad al comienzo del estudio) (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a los ratones una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

**Inducción de la colitis por TNBS:** Se pesó a los ratones para obtener los pesos corporales iniciales y posteriormente en el mismo día fueron sometidos a ayuno comenzando a las 6:15 pm justo antes de apagar las luces (día 0). Se volvieron a registrar los pesos corporales a la mañana siguiente (día 1) aproximadamente a las 7:30 am. Se anestesió a los ratones con isoflurano antes de la inducción de la colitis. La colitis se indujo en los ratones mediante inyección intracolónica de aproximadamente 150 mg/kg de TNBS en etanol al 50% (en un volumen de 150

5  $\mu$ l) usando una aguja para intubación (22 g, 3,81 cm) insertada completamente en el ano sujetando al ratón por la cola en una posición vertical. Se mantuvo al ratón en posición vertical durante 30 segundos más para permitir la absorción completa y minimizar escapes, tras lo cual se devolvió al ratón a su jaula. Entonces se dio de comer a los animales, después de aproximadamente 14 horas de ayuno. Cada mañana posterior se pesó a los ratones. En los experimentos de control, los ratones recibieron únicamente etanol al 50% usando el mismo protocolo.

10 **Tratamiento farmacológico:** El tratamiento farmacológico comenzó en el día 2. Se dosificó por vía oral a los ratones con vehículo o un compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento en, por ejemplo, el día 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosificó a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

15 **Puntuación clínica:** Tras concluir el experimento, se extrajeron y midieron los colones. Se eutanasió a los ratones con CO<sub>2</sub> y se retiró el colon desde el ano hasta el ciego. Se midió la longitud completa del colon extirpado, su longitud desde el ano hasta el fin de la zona inflamada y la longitud del área inflamada (afectada). Después de las mediciones, se variaron los excrementos del colon enjuagando con suero salino y se después se abrió para lavarlo más exhaustivamente. Entonces se pesó el colon y se conservó en formalina neutra tamponada (NBF; formalina al 10%, pH 6,7-7,0). Se incluyó el tejido del colon en parafina y se procesó para secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Se puntuó histológicamente la gravedad de los síntomas de enfermedad de las secciones teñidas del modo siguiente: 0 = sin evidencias de inflamación; 1 = bajo nivel de infiltración de leucocitos, con infiltración observada en < 10% de los campos de alto aumento Y sin cambios estructurales; 2 = infiltración moderada de leucocitos observada en de un 10% a un 25% de los campos de alto aumento Y elongación de la cripta Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa mucosal Y ausencia de ulceraciones; 3 = alto nivel de infiltración de leucocitos observada en de un 25% a un 50% de campos de alto aumento Y elongación de la cripta E infiltración más allá de la capa mucosal Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones superficiales; 4 = grado marcado de infiltración transmural de leucocitos observada en > 50% de campos de alto aumento Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y grandes ulceraciones. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra eficacia terapéutica en la colitis.

## 30 B. Modelo de colitis de rata.

35 **Animales:** Se alojaron dos ratas Wistar macho (175-200 g al comienzo del estudio) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) por jaula y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (del 40-60%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 6:30 am) con libre acceso a alimento (Harlan Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a las ratas una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

40 **Inducción de la colitis por TNBS:** Se pesó a las ratas para obtener los pesos corporales iniciales y posteriormente en el mismo día fueron sometidas a ayuno comenzando a las 6:15 pm justo antes de apagar las luces (día 0). Se volvieron a registrar los pesos corporales a la mañana siguiente (día 1) aproximadamente a las 7:30 am. Se anestesió a las ratas con isoflurano antes de la inducción de la colitis. La colitis se indujo en las ratas mediante inyección intracolónica de aproximadamente 60 mg/kg de TNBS en etanol al 50% (en un volumen de 500  $\mu$ l) usando una aguja para intubación fabricada (catéter umbilical de 7,5 Fr y hub de 14 g) insertada a 8 cm en el ano con la rata sostenida por la cola en una posición vertical. Se mantuvo a la rata en posición vertical durante 30 s más para permitir la absorción completa y minimizar escapes, tras lo cual se devolvió a la rata a su jaula. Entonces se dio de comer a las ratas, después de aproximadamente 14 h de ayuno. Cada mañana posterior se pesó a las ratas. En los experimentos de control, las ratas recibieron únicamente etanol al 50% usando el mismo protocolo.

50 **Tratamiento farmacológico:** El tratamiento farmacológico comenzó en el día 2. Se dosificó a las ratas por vía oral con vehículo o compuesto de ensayo, una vez al día desde el día 2 hasta la conclusión del experimento en, por ejemplo, el día 7, 14 o 21. El volumen de dosificación es de 5 ml/kg. El compuesto de ensayo se dosificó a, por ejemplo, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 30 mg/kg.

55 **Puntuación clínica:** Tras concluir el experimento, se extrajeron y midieron los colones. Se eutanasió a las ratas con CO<sub>2</sub> y se retiró el colon desde el ano hasta el ciego. Se midió la longitud completa del colon extirpado, la longitud desde el ano hasta el fin de la zona inflamada, y la longitud de la zona inflamada (afectada). Después de las mediciones, se variaron los excrementos del colon enjuagando con suero salino y se después se abrió para lavarlo más exhaustivamente. Entonces se pesó el colon y se conservó en formalina neutra tamponada (NBF; formalina al 10%, pH 6,7-7,0). Se incluyó el tejido del colon en parafina y se procesó para secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Se puntuó histológicamente la gravedad de los síntomas de enfermedad de las secciones teñidas del modo siguiente: 0 = sin evidencias de inflamación; 1 = bajo nivel de infiltración de leucocitos, con infiltración observada en < 10% de los campos de alto aumento Y sin cambios estructurales; 2 = infiltración moderada de leucocitos observada en de un 10% a un 25% de los campos de alto aumento Y elongación de la cripta Y engrosamiento de la pared intestinal que no se extiende más allá de la capa mucosal Y ausencia de ulceraciones; 3 = alto nivel de infiltración de leucocitos observada en de un 25% a un 50% de campos de alto aumento Y elongación de la cripta E infiltración más allá de la capa mucosal Y engrosamiento de la pared intestinal Y ulceraciones

superficiales; 4 = grado marcado de infiltración transmural de leucocitos observada en > 50% de campos de alto aumento Y criptas alargadas y distorsionadas Y engrosamiento de la pared intestinal Y grandes ulceraciones. La reducción de la gravedad de los síntomas de la enfermedad por el compuesto de ensayo en comparación con el vehículo es indicativa de que el compuesto de ensayo muestra eficacia terapéutica en la colitis.

5

#### **Ejemplo 9: Efectos de los compuestos en la telemetría cardíaca en ratas.**

**Animales:** Se implantaron dispositivos de transmisión cardíaca (Data Sciences Physio Tel C50-PTX) por Charles River Laboratories (Wilmington, MA) en el espacio intraperitoneal de ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g en el momento de la cirugía), con un catéter sensible a la presión insertado en la aorta descendente. Se deja a las ratas al menos una semana para su recuperación. Las ratas se alojaron en jaulas individuales y se mantuvieron en una instalación de humedad controlada (30-70%) y de temperatura controlada (20-22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h:12 h (encendido de las luces a las 7:00 am) con libre acceso a alimento (Harlan-Teklad, Orange, CA, Dieta para roedor 8604) y agua. Se dejó a las ratas una semana de habituamiento a la instalación para animales antes del ensayo.

10

15

**Medición de los parámetros cardiovasculares:** Los dispositivos transmisores implantados transmitieron mediciones continuas de la presión sanguínea (sistólica, diastólica, arterial media, pulso), la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y la actividad motora en animales conscientes con movimiento libre. Estos datos se transfirieron por radiofrecuencia a un ordenador que almacenó los datos en promedios de 1 min usando el programa ART de DataSciences. Los registros de telemetría se produjeron durante un periodo de 21 h, comenzando a medio día y continuando hasta las 9:00 am del día siguiente. Se usaron simultáneamente un máximo de ocho ratas, y se usaron las mismas ocho ratas para todos los grupos de tratamiento en un diseño entre sujetos.

20

25

**Tratamiento farmacológico:** Se inyectó a las ratas por vía oral vehículo (PEG400) y el 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) a la 1:00 pm. Un estudio completo (vehículo + 3 dosis) requirió cuatro sesiones de ensayo separadas, que tuvieron lugar los lunes-martes y jueves-viernes. Durante cada una de las sesiones de ensayos, se dividió a las ratas en cuatro grupos de tratamiento, de tal forma que cada grupo comprendía N = 2 para cualquier sesión dada. Se volvieron a ensayar las ratas en sesiones de pruebas posteriores en un diseño cruzado, de tal forma que al final de las cuatro sesiones, todos los animales habían recibido todos los tratamientos en un orden pseudoaleatorio, y cada grupo comprendía N = 8.

30

35

**Ensayo de bradicardia ejemplar:** Se contempló expresamente que pudiesen usarse las ratas para demostrar que un compuesto descrito en el presente documento no tuviese o no sustancialmente actividad de bradicardia. A modo ilustrativo y no limitante, se administró a las ratas vehículo (PEG 400) y el 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) y entonces se midió la frecuencia cardíaca durante un periodo de 120 min. Los resultados se presentan en la figura 11. Es evidente a partir de la inspección de la figura 11 que no se observó o no se observó sustancialmente una reducción en la frecuencia cardíaca en respuesta al tratamiento de las ratas con el 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) en comparación con vehículo. La ausencia de o una reducción no sustancial de la frecuencia cardíaca fue indicativa de que el 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) no mostró o no sustancialmente actividad para la bradicardia.

40

45

#### **Ejemplo 10: Efectos de los compuestos en la artritis.**

Se usaron en este estudio ratas Lewis hembra. Se anestesió a los animales aclimatados con isoflurano y se les administró la primera inyección de colágeno (día 0). En el día 6, se las volvió a anestesiarse para la segunda inyección de colágeno. El colágeno se preparó preparando una solución de 4 mg/ml en ácido acético 0,01 N. Se emulsionaron volúmenes iguales de colágeno y adyuvante incompleto de Freund mediante mezclado manual hasta que una bola de este material mantenía su forma cuando se colocaba en agua. Cada animal recibió 300 µl de la mezcla cada vez, separada a lo largo de 3 sitios subcutáneos en el lomo.

50

55

El tratamiento (p.o., q.d., volumen de dosificación 5 ml/kg) comenzó en el día 0 y continuó hasta el día 16 con vehículo o compuestos administrados a intervalos de 24 h. Se pesó a las ratas en los días 0, 3, 6 y 9 hasta el 17 y se tomaron medidas de los tobillos con el calibre en los días 9 a 17. El 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) se dosificó a 0,3, 1 y 3 mg/kg. Los resultados se presentan en la figura 9. Es evidente a partir de la inspección de la figura 9 que el 2º enantiómero del compuesto 12 (aislado después de la resolución del compuesto 12 mediante HPLC, con un tiempo de retención de 13,9 min según las condiciones indicadas en el ejemplo 1.29) mostró actividad para reducir el diámetro medio del tobillo en las ratas.

60

65

**Ejemplo 11: Difracción de polvo de rayos X (PXRD).**

Los datos de difracción de polvo de rayos X (PXRD) se recogieron en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu ajustada a 45 kV y 40 mA, un filtro de Ni para eliminar la radiación  $K\beta$  del Cu, y un detector X'Celerator. El instrumento fue calibrado por el vendedor usando un patrón de polvo de silicio NIST n.º 640c. Se observó que la calibración era correcta cuando se ensayó con NIST n.º 675 con un patrón de difracción de ángulo bajo. Las muestras se prepararon para el barrido por PXRD colocando varios miligramos de compuesto finamente triturado sobre un portamuestras y disponiéndolo tan plano como fuese posible mediante presión con papel de pesa sobre la muestra con un objeto plano. Las muestras se analizaron usando una gradilla de muestra giratoria. Los barridos abarcan el intervalo de 5 a  $40^\circ 2\theta$ . Se usa un modo de barrido continuo con un tamaño de paso de  $0,0167^\circ 2\theta$ . Se visualizaron y analizaron los datos de difracción con el programa X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el programa X'Pert HighScore, versión 1.0b.

**Ejemplo 12: Calorimetría de barrido diferencial (DSC).**

Se llevó a cabo la calorimetría de barrido diferencial (DSC) en un DSC Q2000 de TA Instruments, Inc. a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . desde  $\sim 25$  hasta  $\sim 210^\circ\text{C}$ . Se calibró el instrumento a esta frecuencia de barrido por el vendedor respecto a la temperatura y energía usando el punto de fusión y la entalpía de fusión de un patrón de indio. Las muestras se prepararon perforando la tapa de una bandeja de muestra con una lanceta u otra herramienta afilada tarando esta tapa junto con la parte inferior de una bandeja de muestra en una balanza Mettler Toledo MX5. La muestra se colocó en el fondo de la bandeja de muestra tarada. Se ajustó cómodamente la tapa de la bandeja de muestra sobre la parte inferior de la bandeja de muestra. Se pesaron la muestra y la bandeja para obtener el peso de la muestra. Los acontecimientos térmicos (aparición de la temperatura, entalpía de fusión, etc.) se calcularon usando el programa Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Compilación 4.1.0.16.

**Ejemplo 13: Análisis termogravimétrico (TGA).**

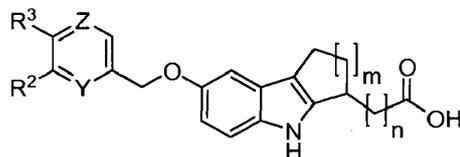
El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en el TGA Q500 de TA Instruments, Inc. El instrumento fue calibrado por el vendedor a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  para la temperatura usando el punto de Curie de un patrón ferromagnético. La balanza se calibró con un patrón de peso. Los barridos de las muestras se llevaron a cabo a  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  desde  $\sim 25$  hasta  $\sim 250^\circ\text{C}$ . La muestra se colocó en una bandeja para muestras abierta, tarada previamente en la balanza TGA. Los acontecimientos térmicos, tales como la pérdida de peso, se calcularon usando el programa Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Compilación 4.1.0.16.

**Ejemplo 14: Análisis de absorción de vapor.**

La higroscopicidad se midió usando un analizador de absorción de la humedad dinámico, VTI Corporation, SGA-100. La muestra se colocó tal cual en un contenedor de muestra tarado en la balanza VTI. Se llevó a cabo una etapa de secado a  $40^\circ\text{C}$  y HR al 1% durante 20 minutos. Las condiciones isotermas fueron  $25^\circ\text{C}$  con etapas de HR del 20% desde una HR del 10% hasta una HR del 90% y de nuevo hasta una HR del 10%. El peso se comprobó cada 5 minutos. Se requirió un cambio de % en peso consecutivo  $< 0,01\%$  o 2 horas, lo que se produjese primero, para avanzar en la siguiente etapa.

## REIVINDICACIONES

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



(Ia)

5

en la que:

m es 1;

n es 1 o 2;

10 Y es N o CR<sup>1</sup>;

Z es N o CR<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y

15 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1.

20

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y es CR<sup>1</sup>.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

25

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

35

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es CR<sup>4</sup>.

40

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

45

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, carboxamida, ciano, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, heteroarilo y heterociclilo, en el que dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

50

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 13, en el que R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

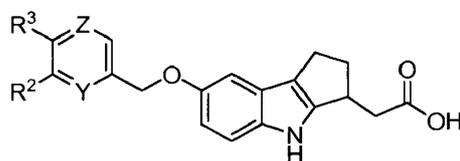
55

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 13, en el que R<sup>3</sup> es ciclopentilo.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 13, 14 y 15, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 13, 14 y 15, en el que R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y trifluorometilo.

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

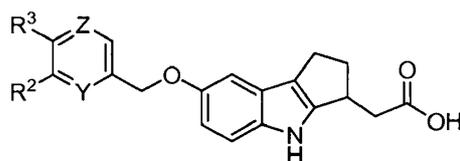


(Ik)

en la que:

- 10 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y  
 15 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

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

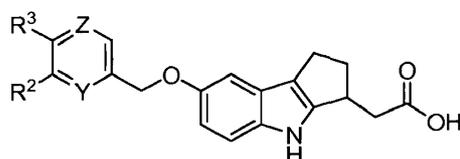


(Ik)

en la que:

- 20 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 25 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

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

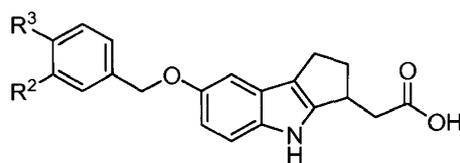


(Ik)

en la que:

- 35 Y es N o CR<sup>1</sup>;  
 Z es N o CR<sup>4</sup>;  
 R<sup>1</sup> es H o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo;  
 40 R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, ciano y trifluorometilo.

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

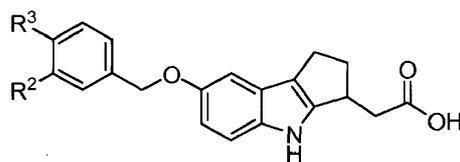


(Im)

en la que:

- 5 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

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



(Im)

10 en la que:

- 15 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo; y  
R<sup>3</sup> se selecciona entre ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo y ciclopropilo.

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

- 20 ácido 2-(7-(4-ciclohexil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 2);  
ácido (R)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 3);  
ácido (S)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 9);  
25 ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 12);  
ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 17);  
ácido 2-(7-(6-ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 19);  
30 ácido 2-(7-(4-ciclobutil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 21);  
y  
ácido 2-(7-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 22).

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

ácido 2-(7-(4-ciclohexil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 2).

40 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-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 3).

45 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-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benziloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético  
(Compuesto 9).

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

ácido 2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 12).

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

ácido 2-(7-(3-ciano-4-ciclohexilbenciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 17).

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

ácido 2-(7-((6-ciclopentil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

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

ácido 2-(7-(4-ciclobutil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 21).

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

ácido 2-(7-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético (Compuesto 22).

25 32. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionada entre la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma:

Sal de calcio de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

30 33. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionada entre la siguiente sal y solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma:

Sal de L-arginina de ácido (*R*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

35 34. Un hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

Sal de D-lisina del ácido (*S*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético hidrato.

40 35. Un solvato de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

Sal de (*R*)-1-fenilamina de solvato de acetonitrilo del ácido (*S*)-2-(7-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético.

45 36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, una sal de acuerdo con las reivindicaciones 32 o 33, un hidrato de acuerdo con la reivindicación 34 o un solvato de acuerdo con la reivindicación 35 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 37. Un proceso para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, una sal de acuerdo con las reivindicaciones 32 o 33, un hidrato de acuerdo con la reivindicación 34 o un solvato de acuerdo con la reivindicación 35 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, una sal de acuerdo con las reivindicaciones 32 o 33, un hidrato de acuerdo con la reivindicación 34, un solvato de acuerdo con la reivindicación 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 para su uso en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

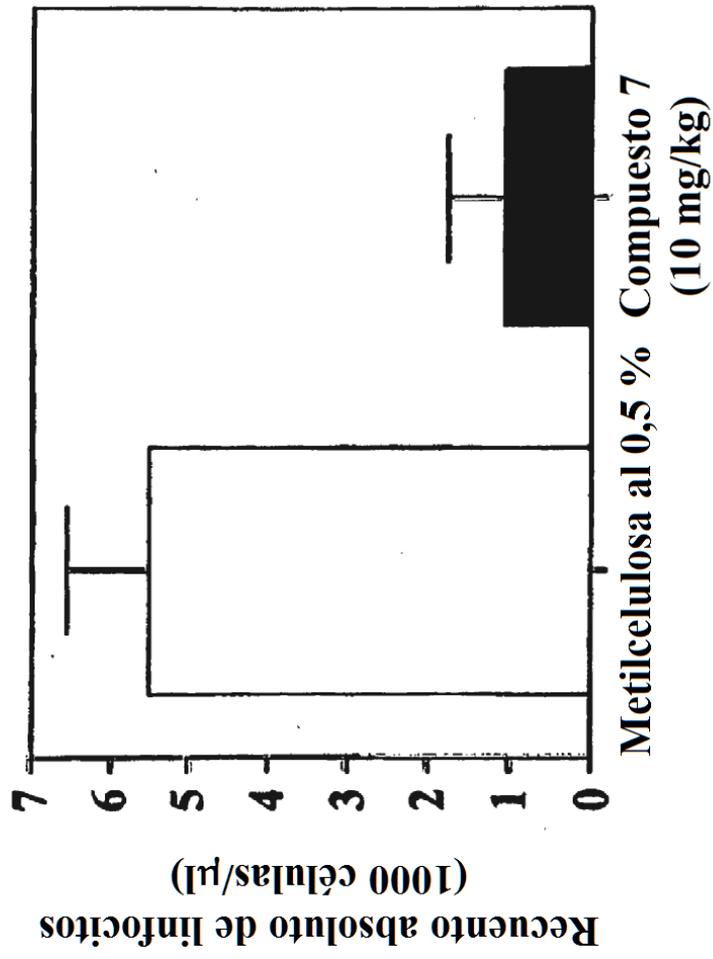
60 39. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 38, en un método de tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.

65 40. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en el que dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es: una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos, una enfermedad o un trastorno autoinmunitarios, una enfermedad o un trastorno inflamatorios, cirrosis biliar, cáncer psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple,

lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I o acné.

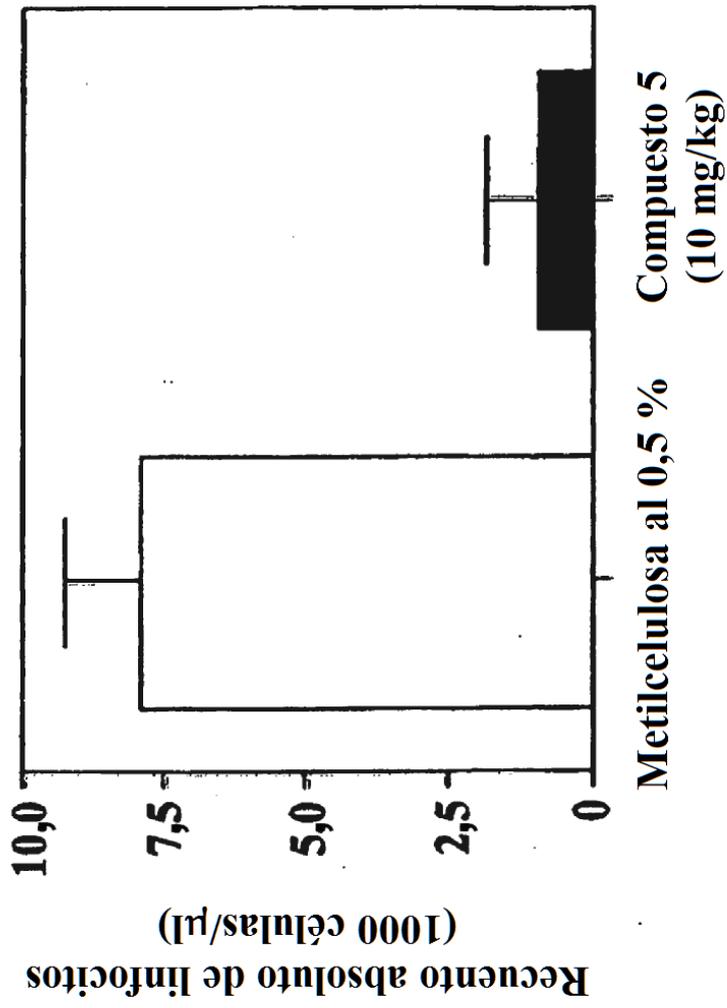
- 5 41. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.
42. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.
- 10 43. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis psoriásica.
44. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.
- 15 45. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.
46. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.
- 20 47. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.
48. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.
- 25 49. Un compuesto, una sal, un hidrato, un solvato o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o una enfermedad microbiana o una infección o una enfermedad vírica.
- 30 50. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, una sal de acuerdo con las reivindicaciones 32 o 33, un hidrato de acuerdo con la reivindicación 34, un solvato de acuerdo con la reivindicación 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor S1P1.
- 35 51. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es: una enfermedad o un trastorno mediados por linfocitos, una enfermedad o un trastorno autoinmunitarios, una enfermedad o un trastorno inflamatorios, cirrosis biliar, cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, diabetes de tipo I o acné.
- 40 52. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es cirrosis biliar.
53. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es psoriasis.
- 45 54. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis psoriásica.
- 50 55. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es artritis reumatoide.
56. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad de Crohn.
- 55 57. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es esclerosis múltiple.
58. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es enfermedad inflamatoria del intestino.
- 60 59. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es colitis ulcerosa.
60. Uso de acuerdo con la reivindicación 50, en donde dicho trastorno asociado al receptor S1P1 es una infección o una enfermedad microbiana o una infección o una enfermedad vírica.
- 65

**Ensayo de reducción de linfocitos periféricos (RLP) de ratón (*p.o.*, 5 h)**



**FIGURA 1**

**Ensayo de reducción de linfocitos periféricos (RLP) de ratón (*p.o.*, 5 h)**



**FIGURA 2**

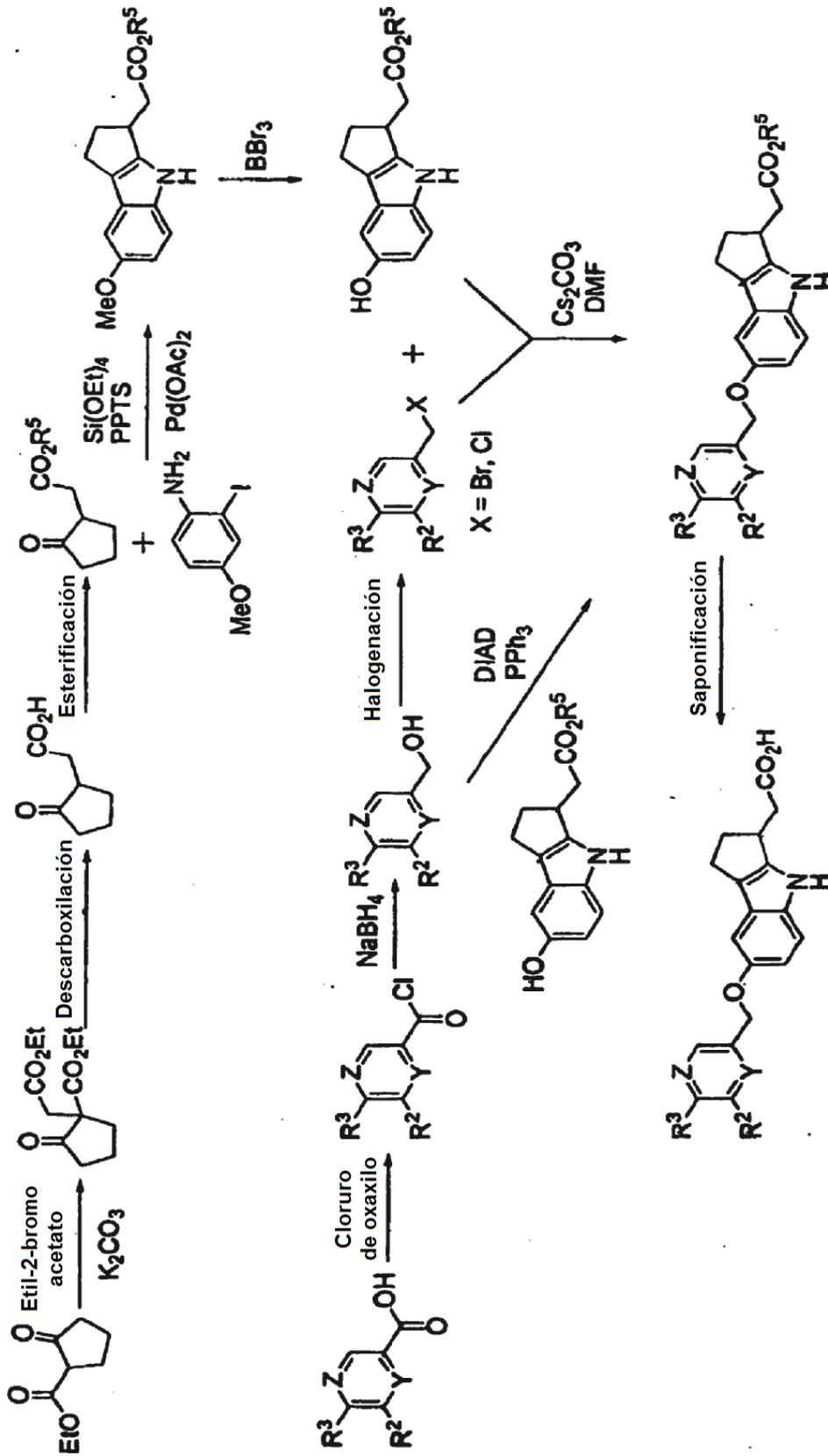


FIGURA 3

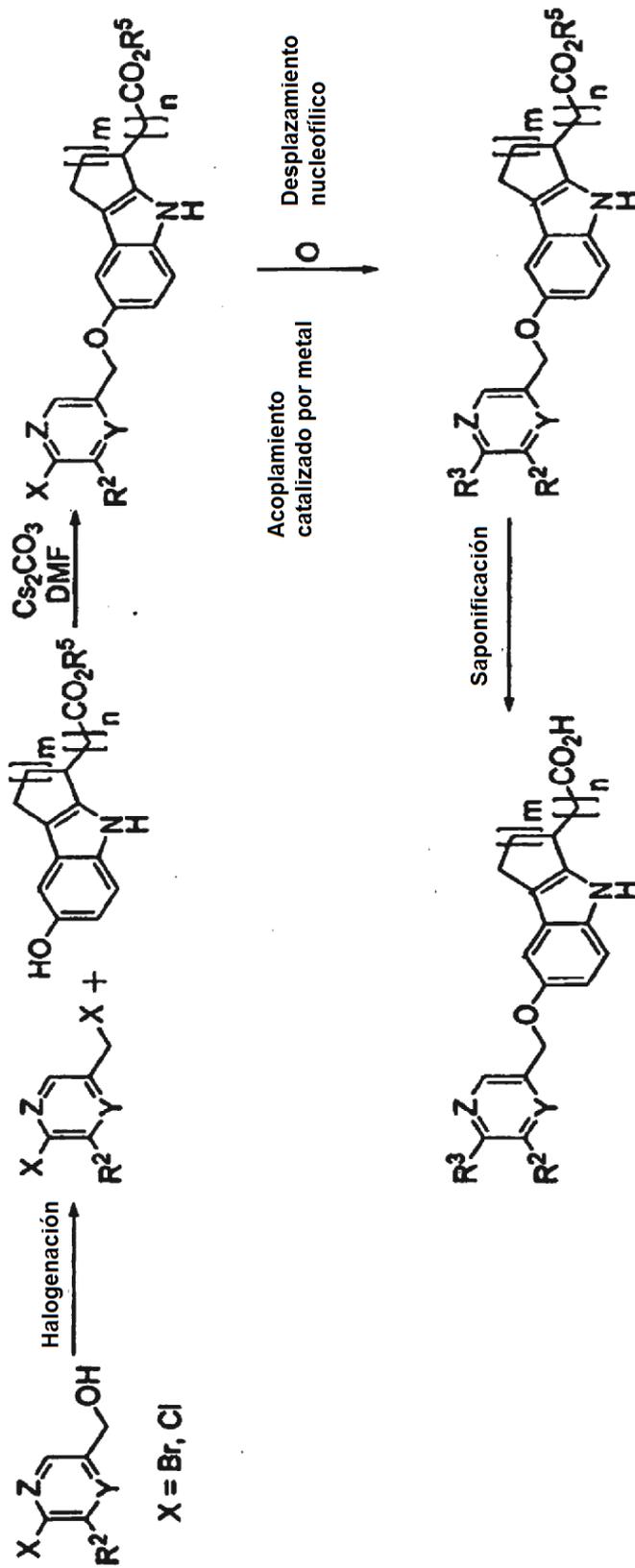


FIGURA 4

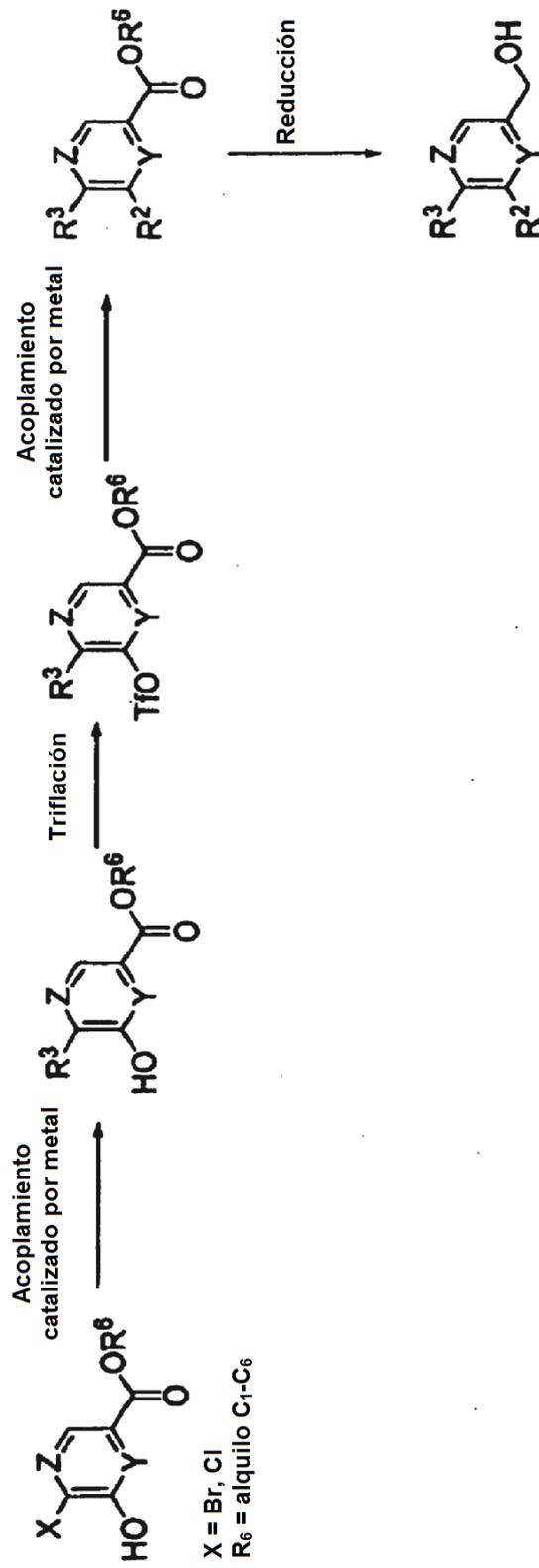


FIGURA 5

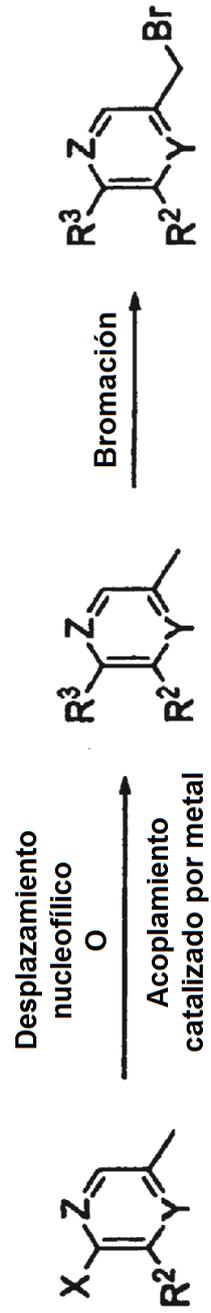
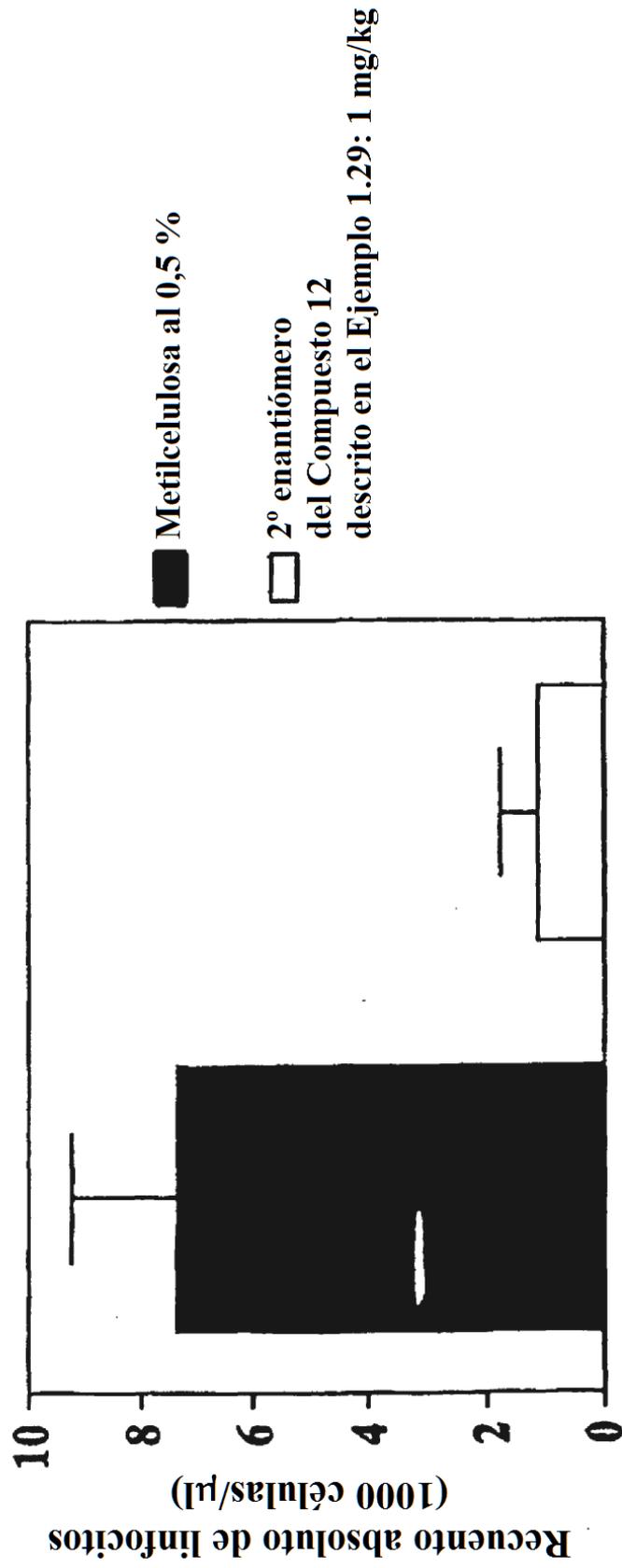


FIGURA 6

**Ensayo de reducción de linfocitos periféricos (RLP) de ratón (*p.o.*, 5 h)**



**FIGURA 7**

Ensayo de reducción de linfocitos periféricos (RLP) de rata (*p.o.*, 5 h)

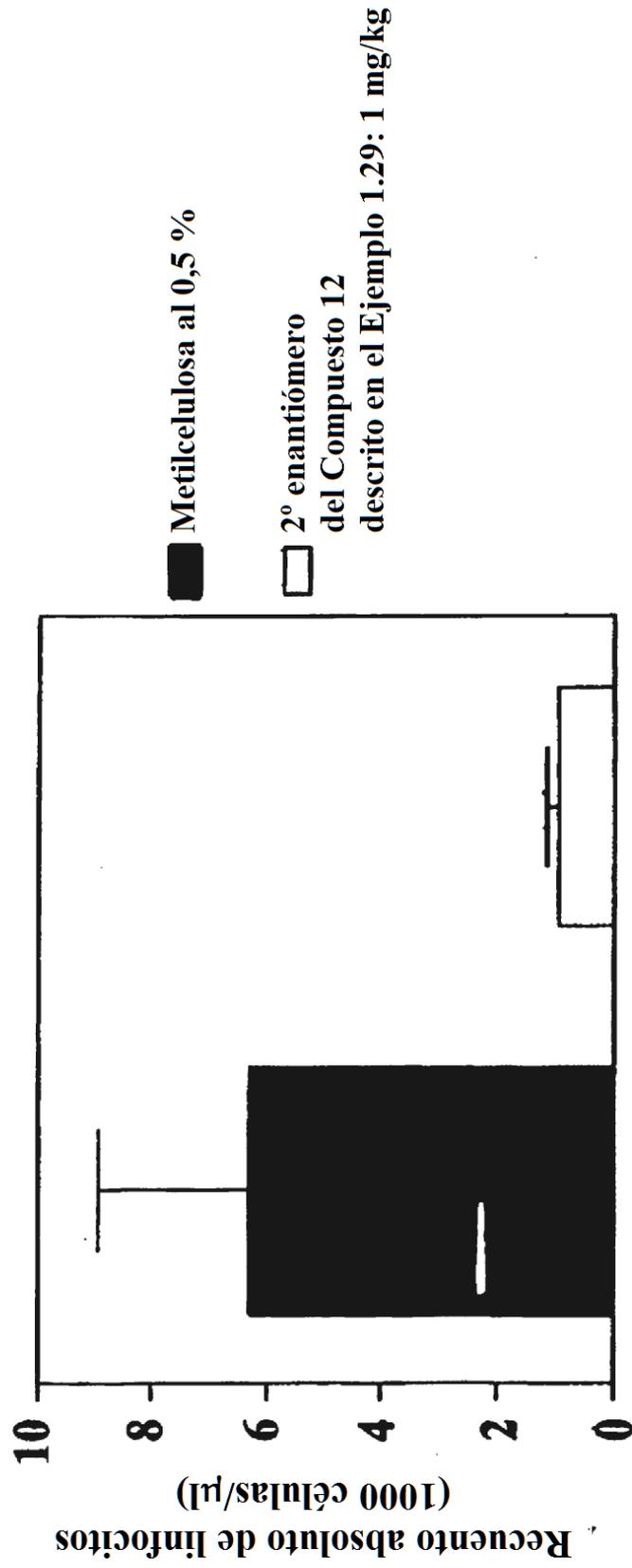


FIGURA 8

Ensayo de artritis inducida por colágeno en rata

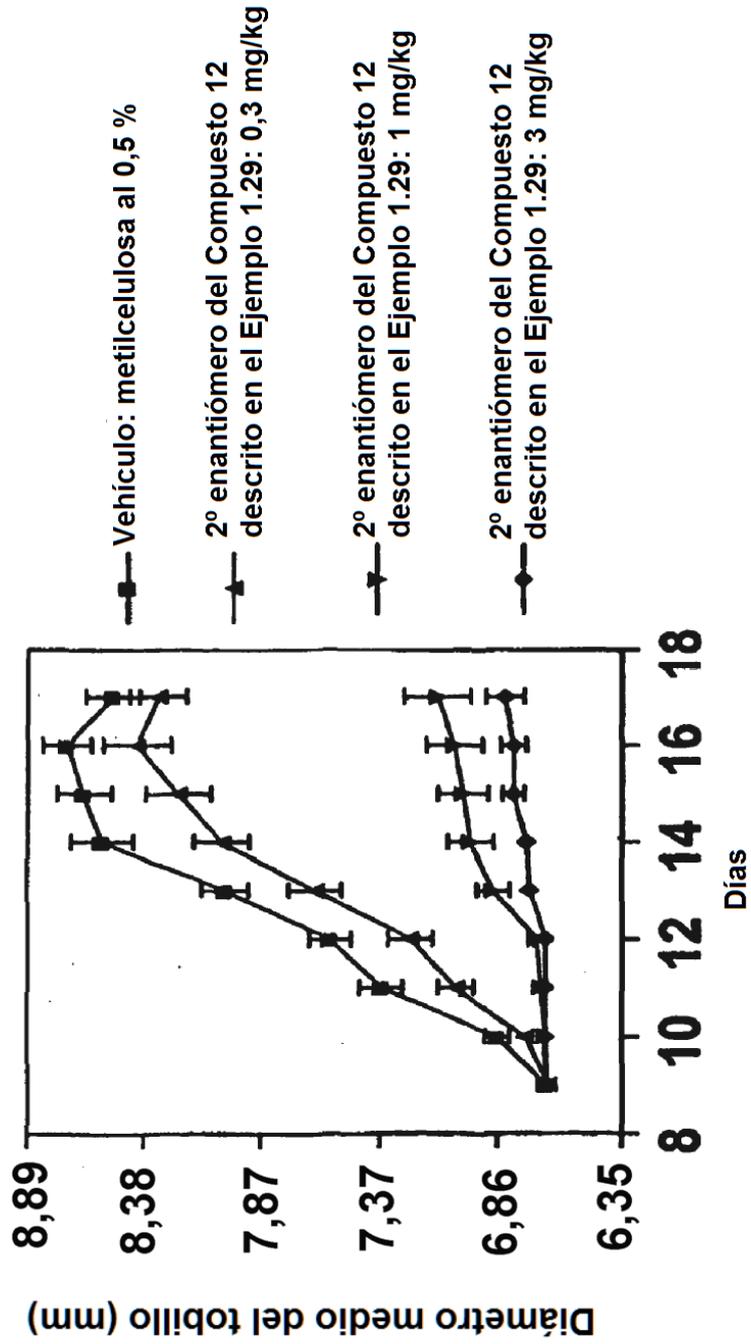


FIGURA 9

# Ensayo de encefalomiелitis autoinmunitaria de ratón

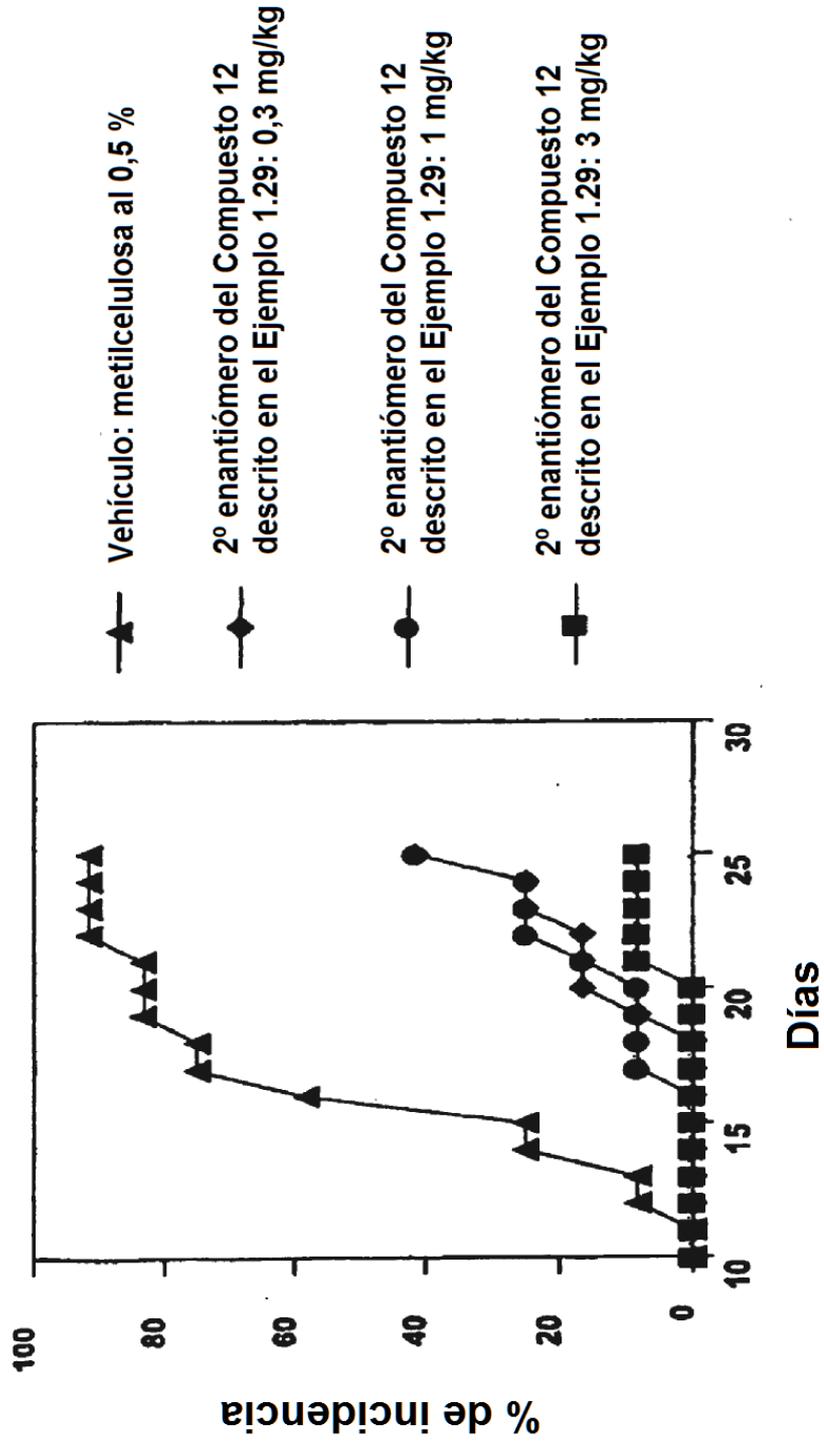


FIGURA 10

# Ensayo de telemetría cardíaca

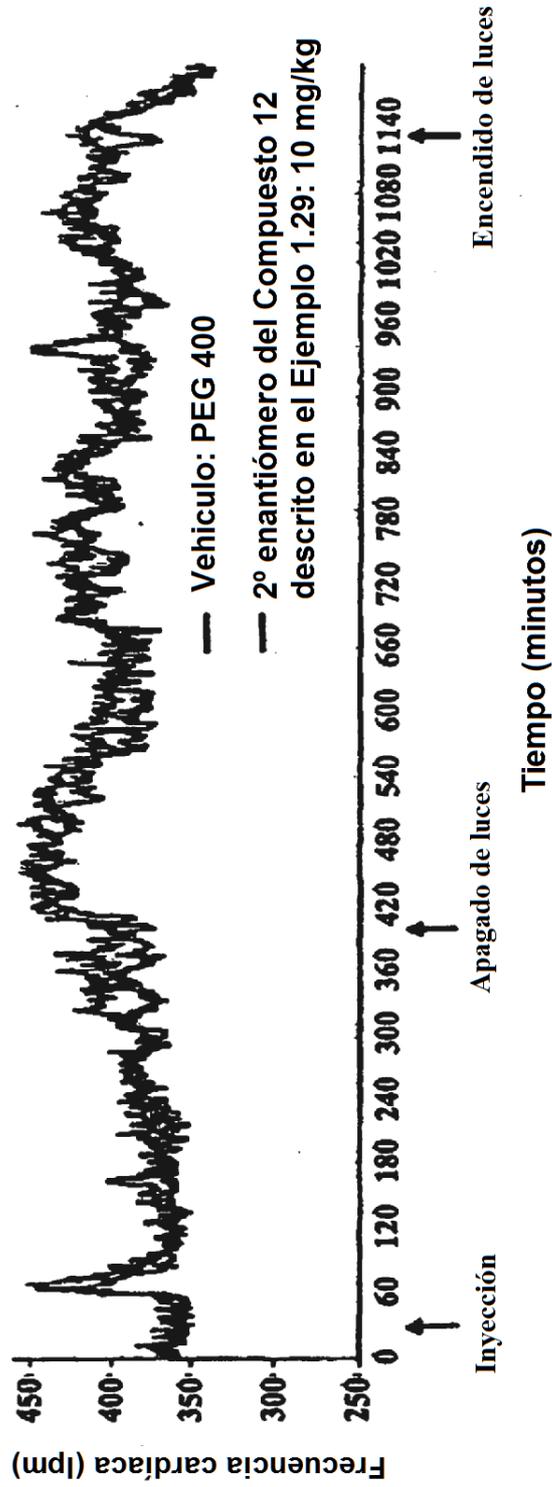
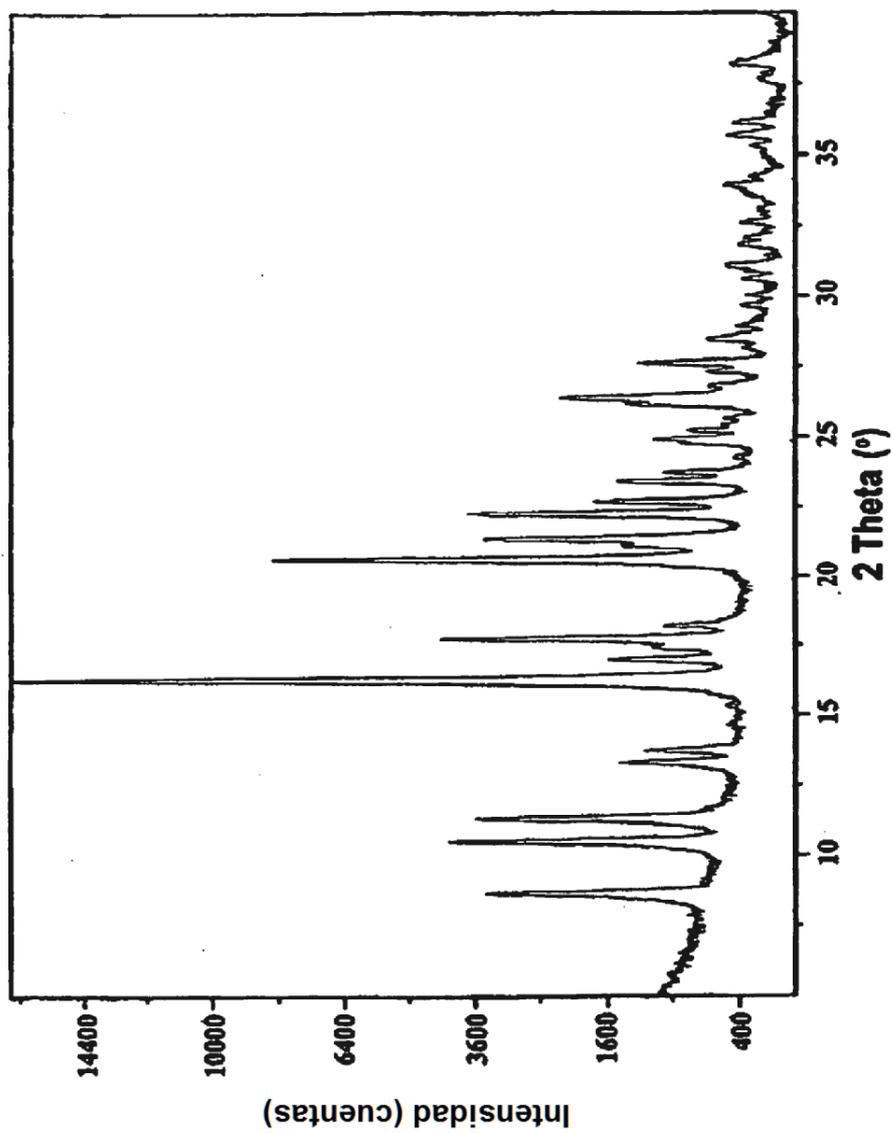


FIGURA 11

**Difractograma de PXRD**  
(2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.29)



**FIGURA 12**

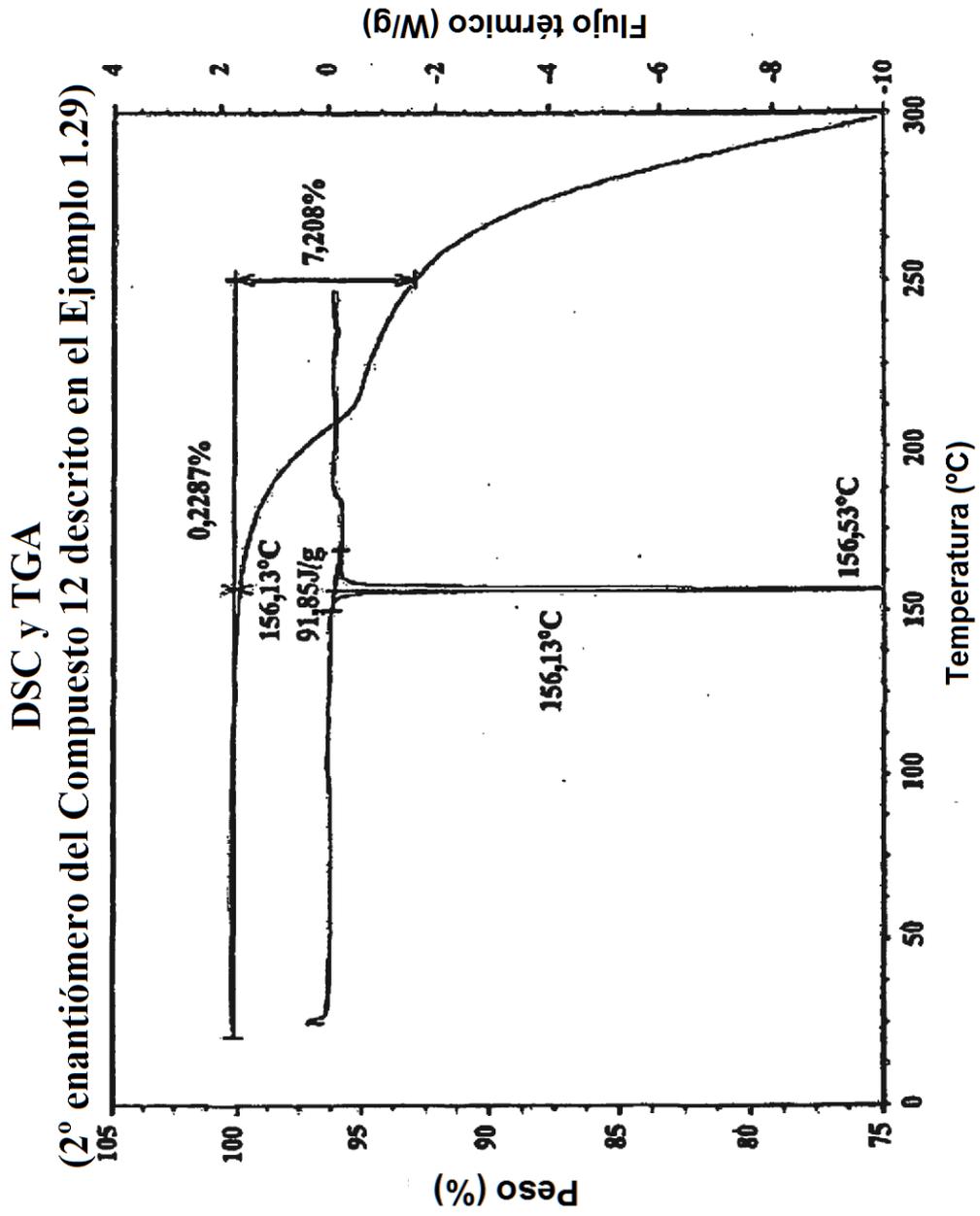


FIGURA 13

Isoterma de adsorción/desorción  
(2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.29)

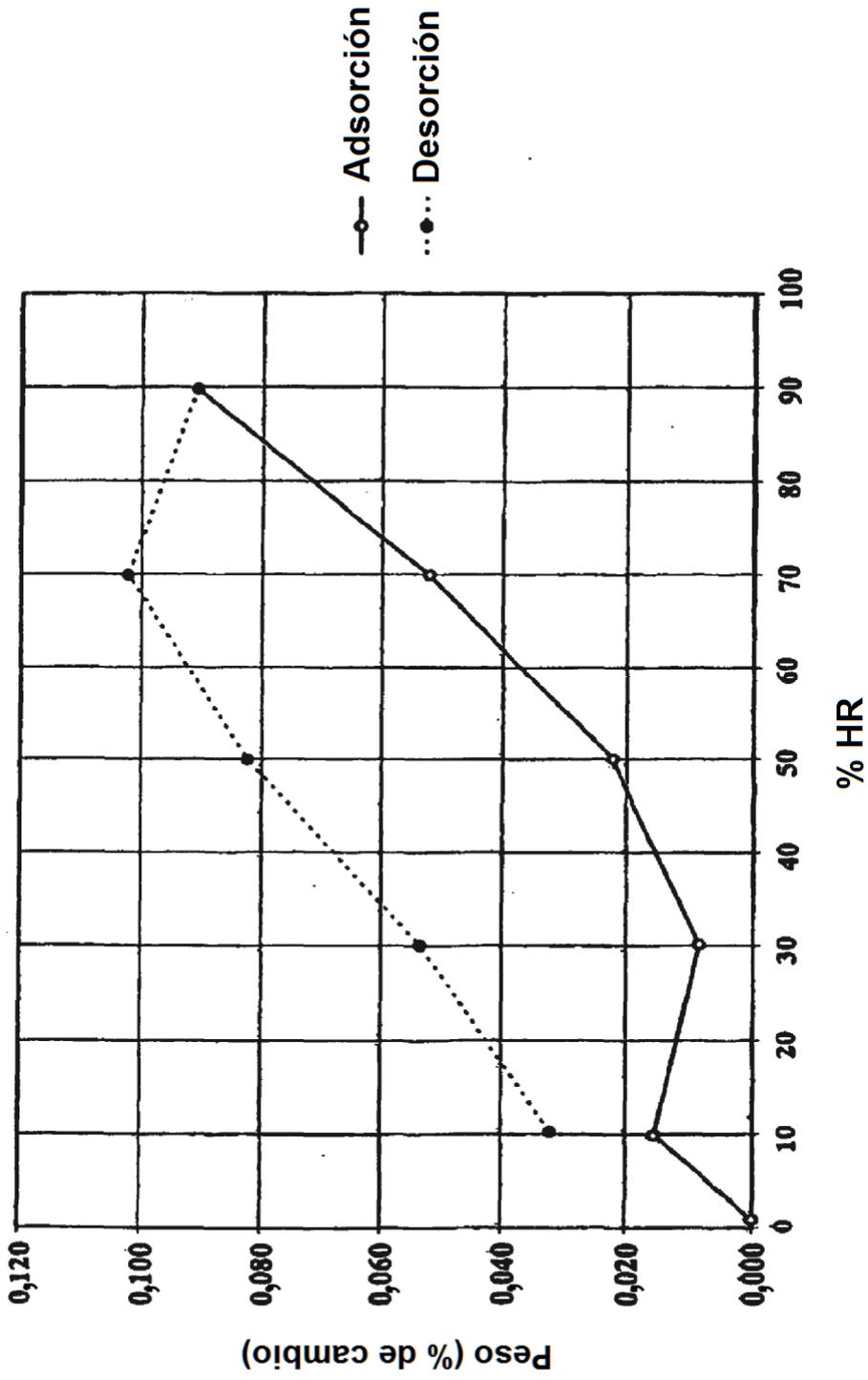
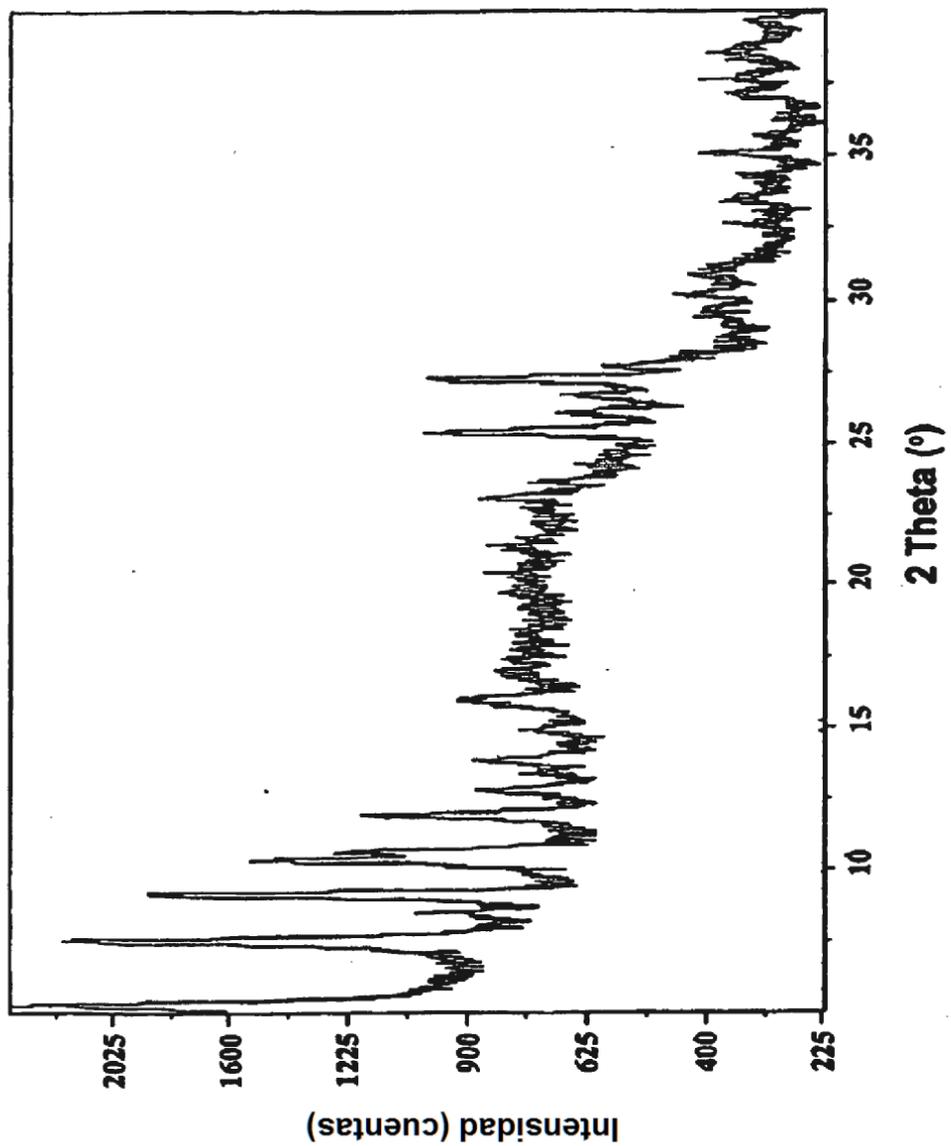


FIGURA 14

**Difractograma de PXRD**  
**(Sal de Ca del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.32)**



**FIGURA 15**

**DSC**  
**(Sal de Ca del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.32)**

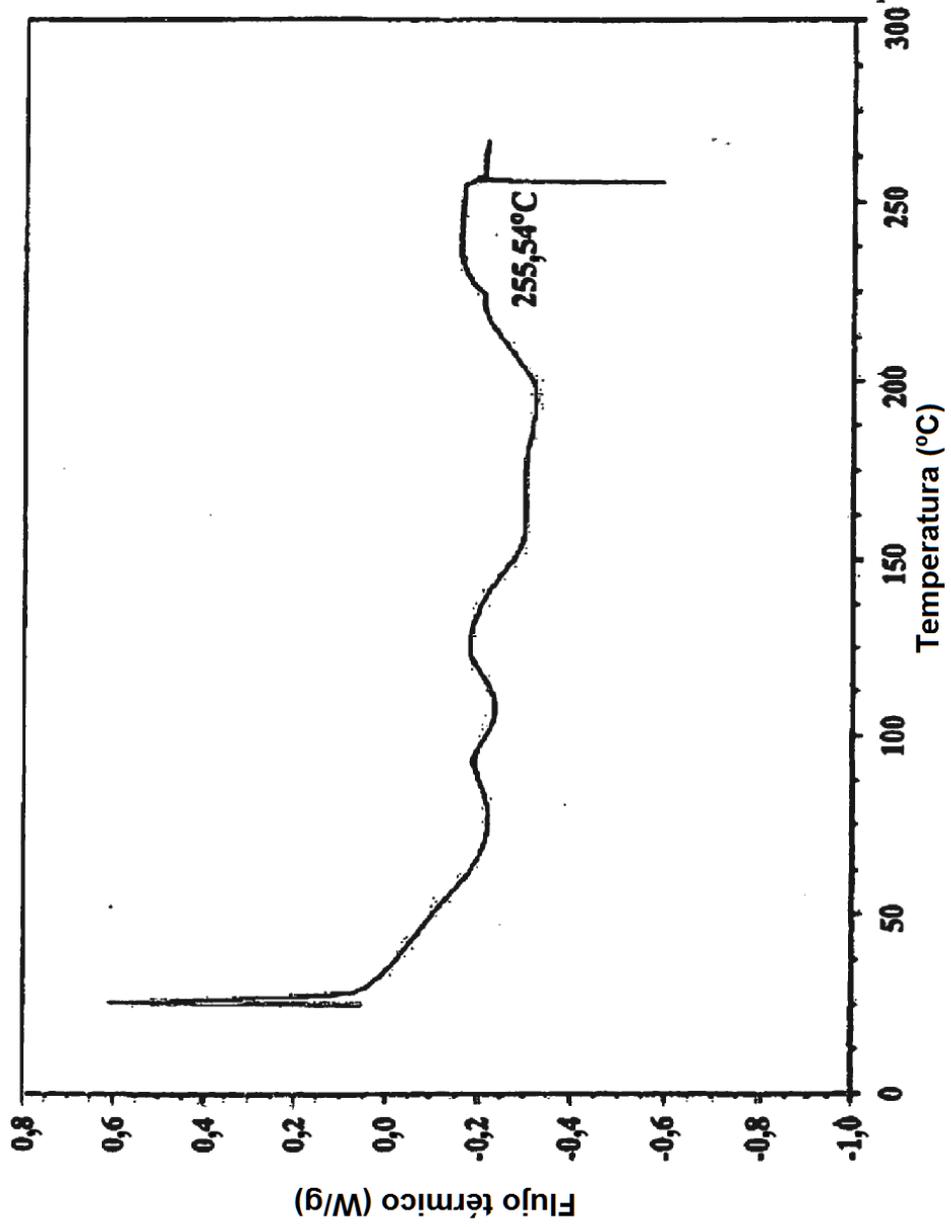
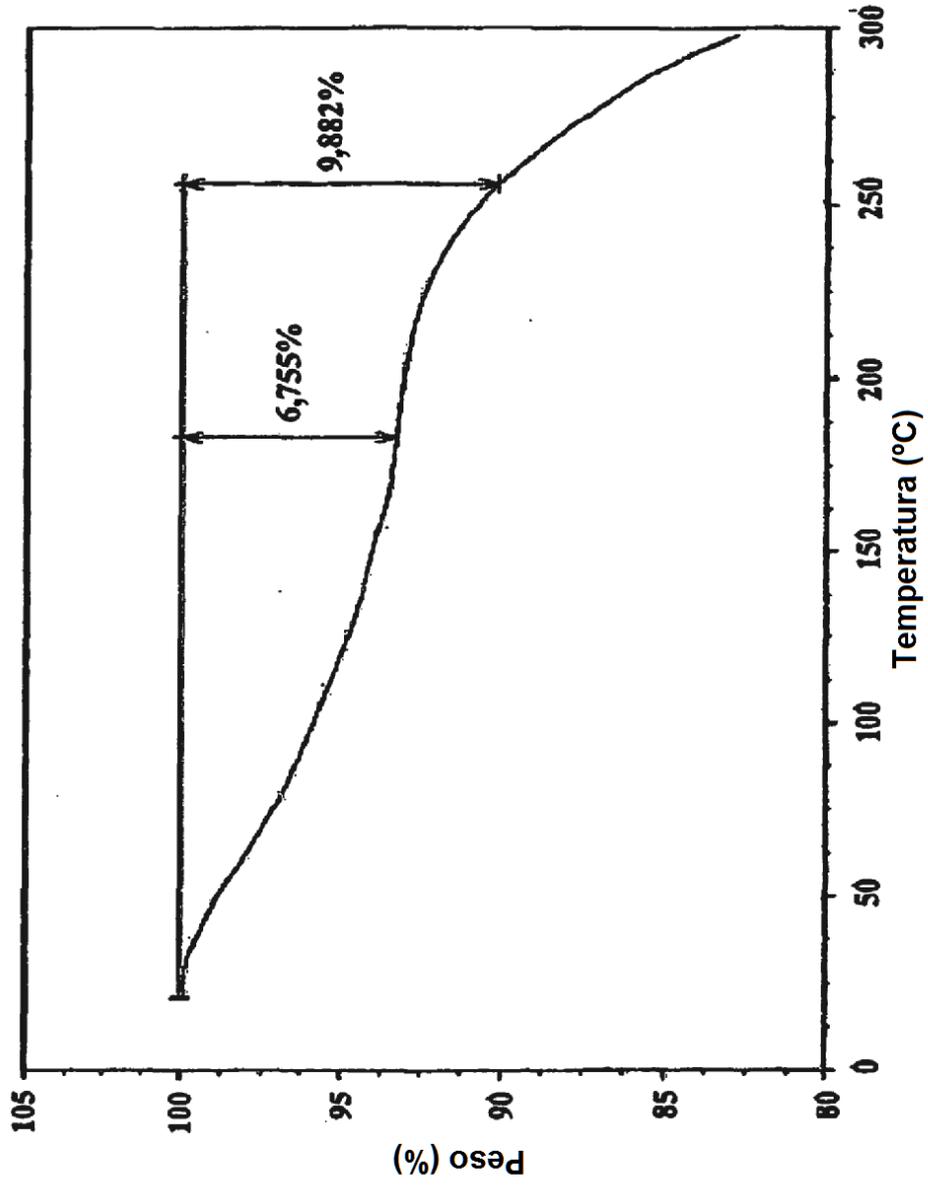


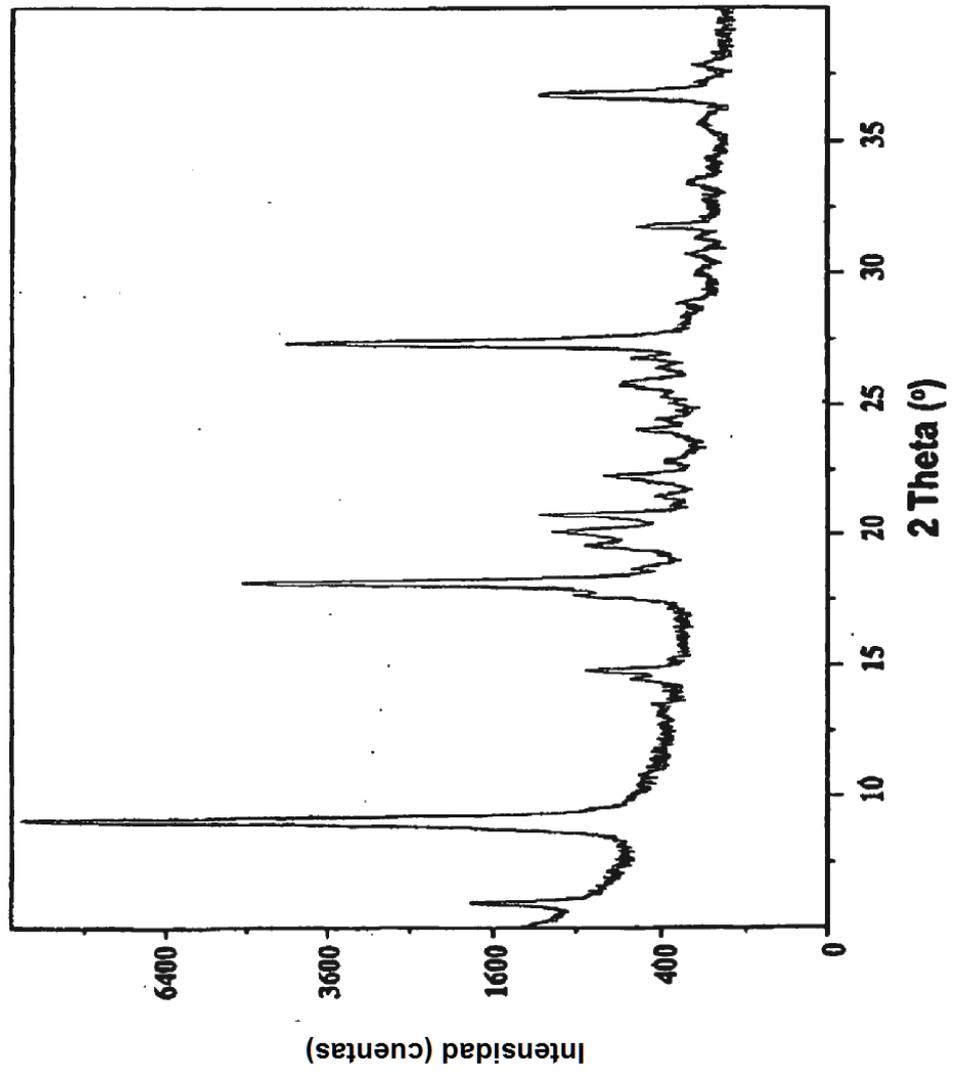
FIGURA 16

**TGA**  
**(Sal de Ca del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.32)**



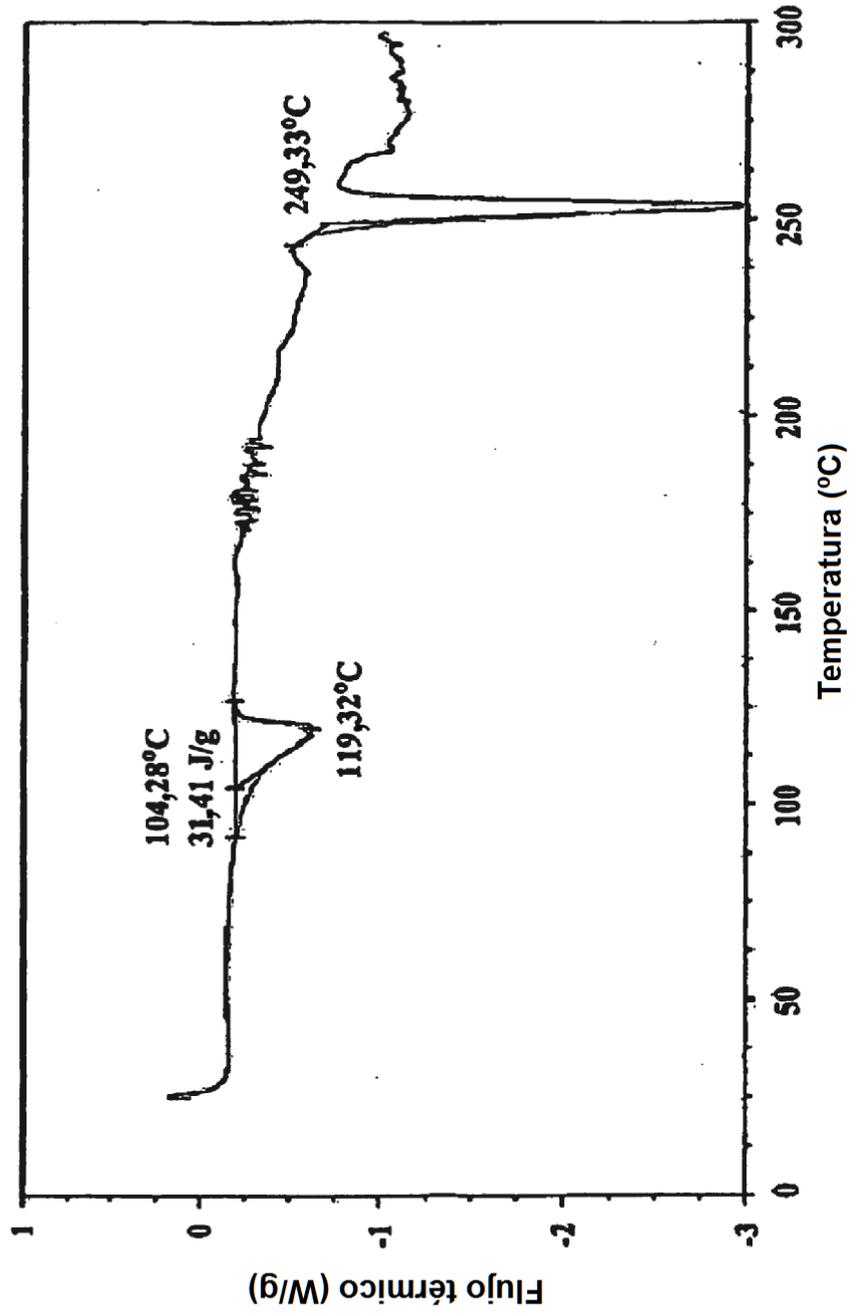
**FIGURA 17**

**Difractograma de PXRD**  
**(Sal de D-Lys del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.34)**



**FIGURA 18**

**DSC**  
**(Sal de D-Lys del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.34)**



**FIGURA 19**

**TGA**  
**(Sal de D-Lys del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.34)**

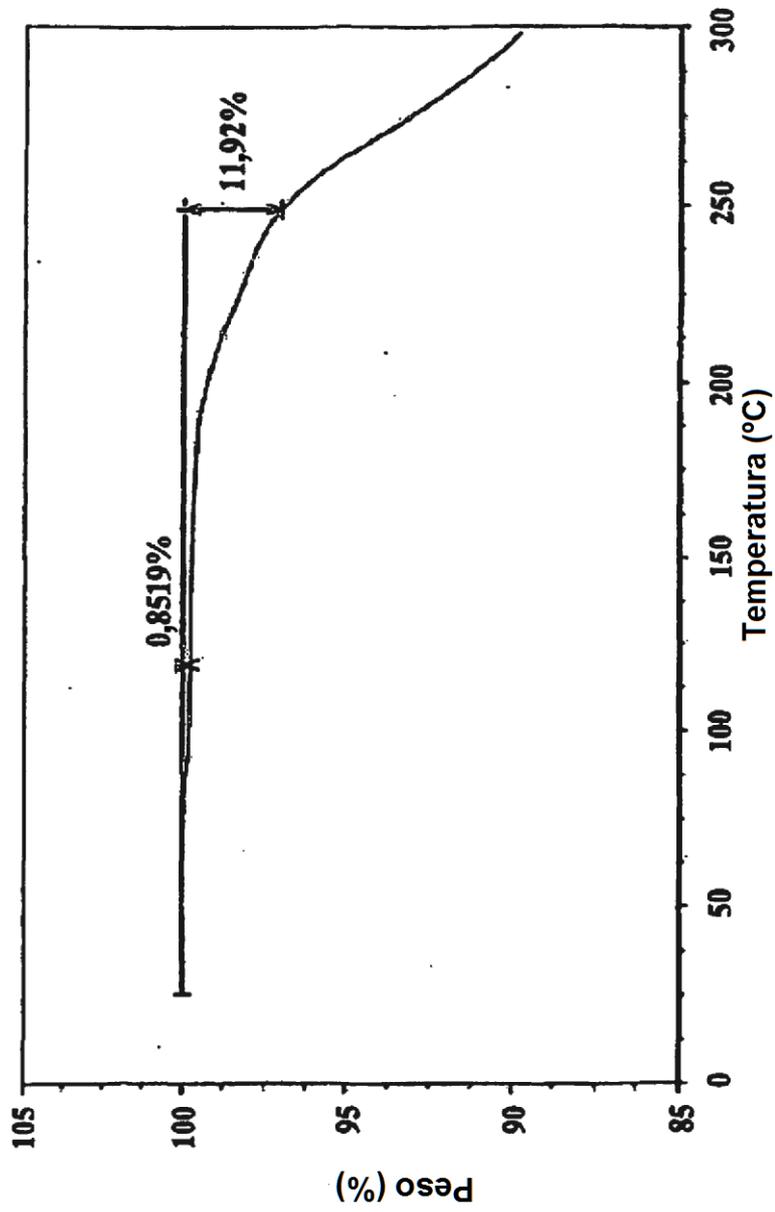


FIGURA 20

Una vista de una molécula  
del 1<sup>er</sup> enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.29)

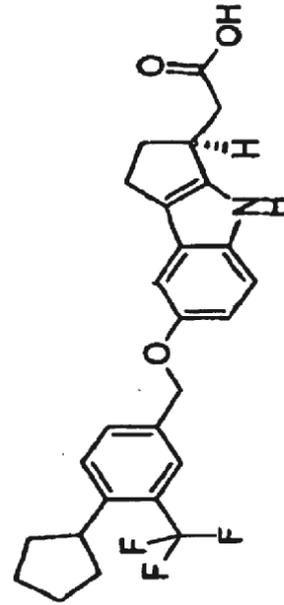
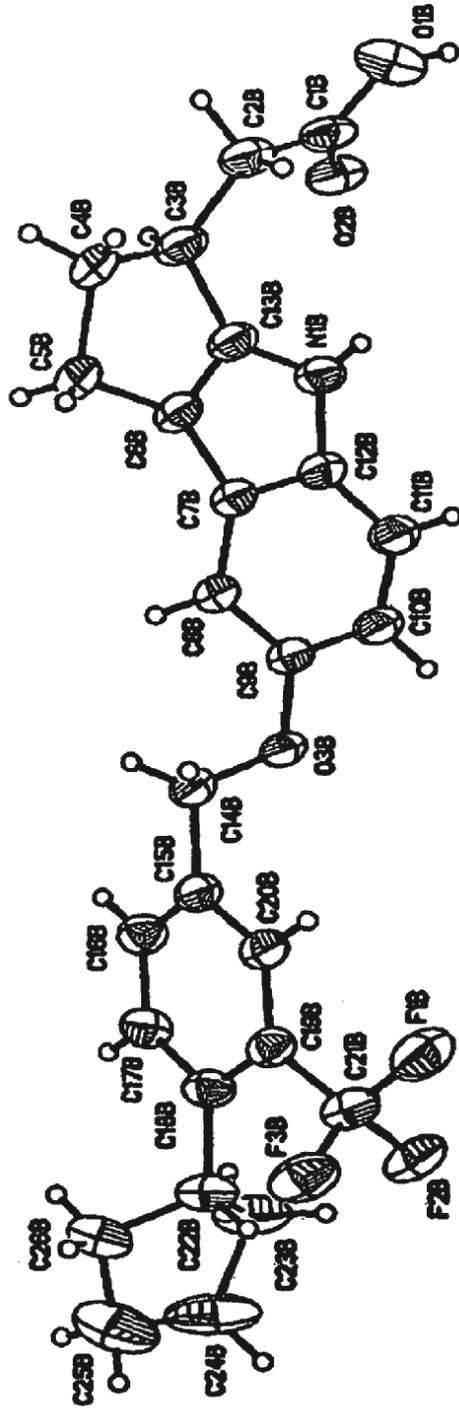


FIGURA 21

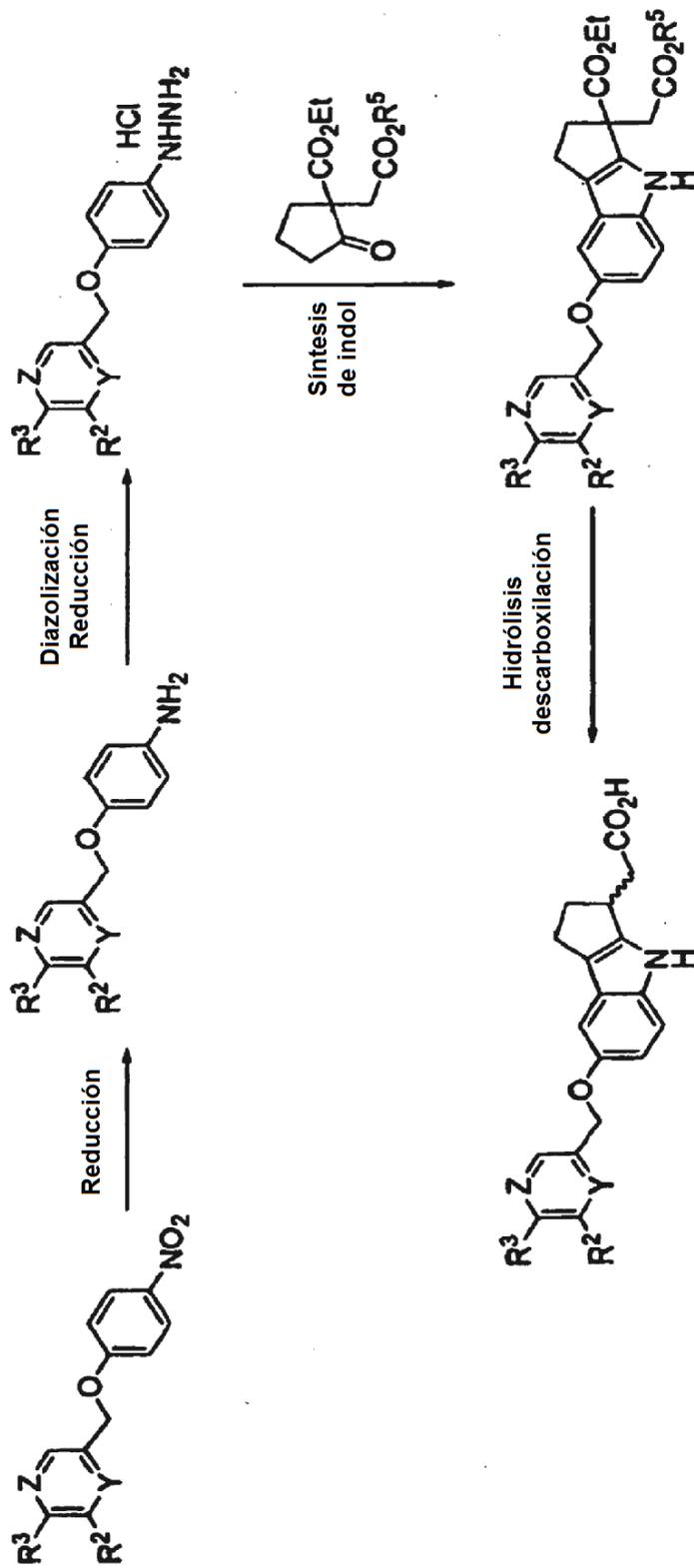
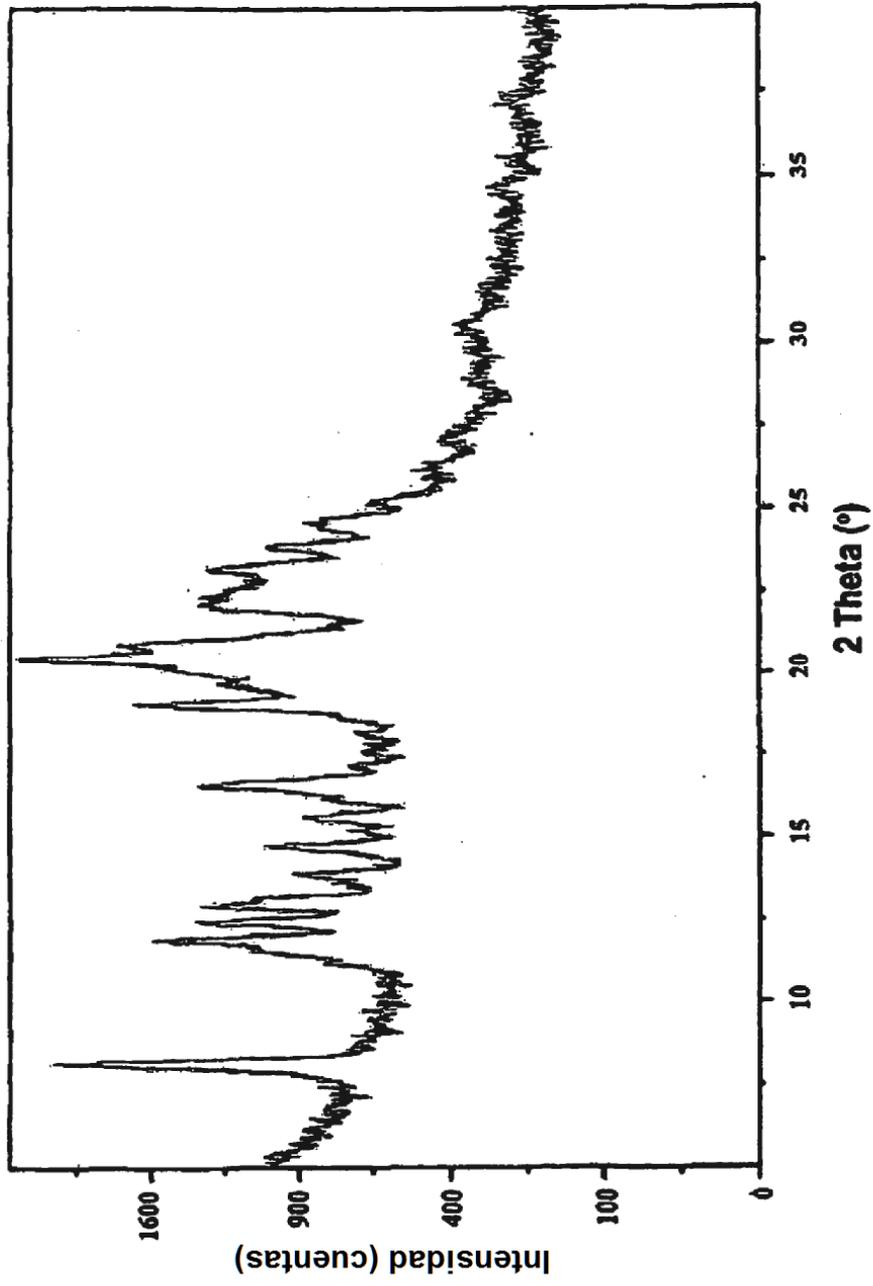


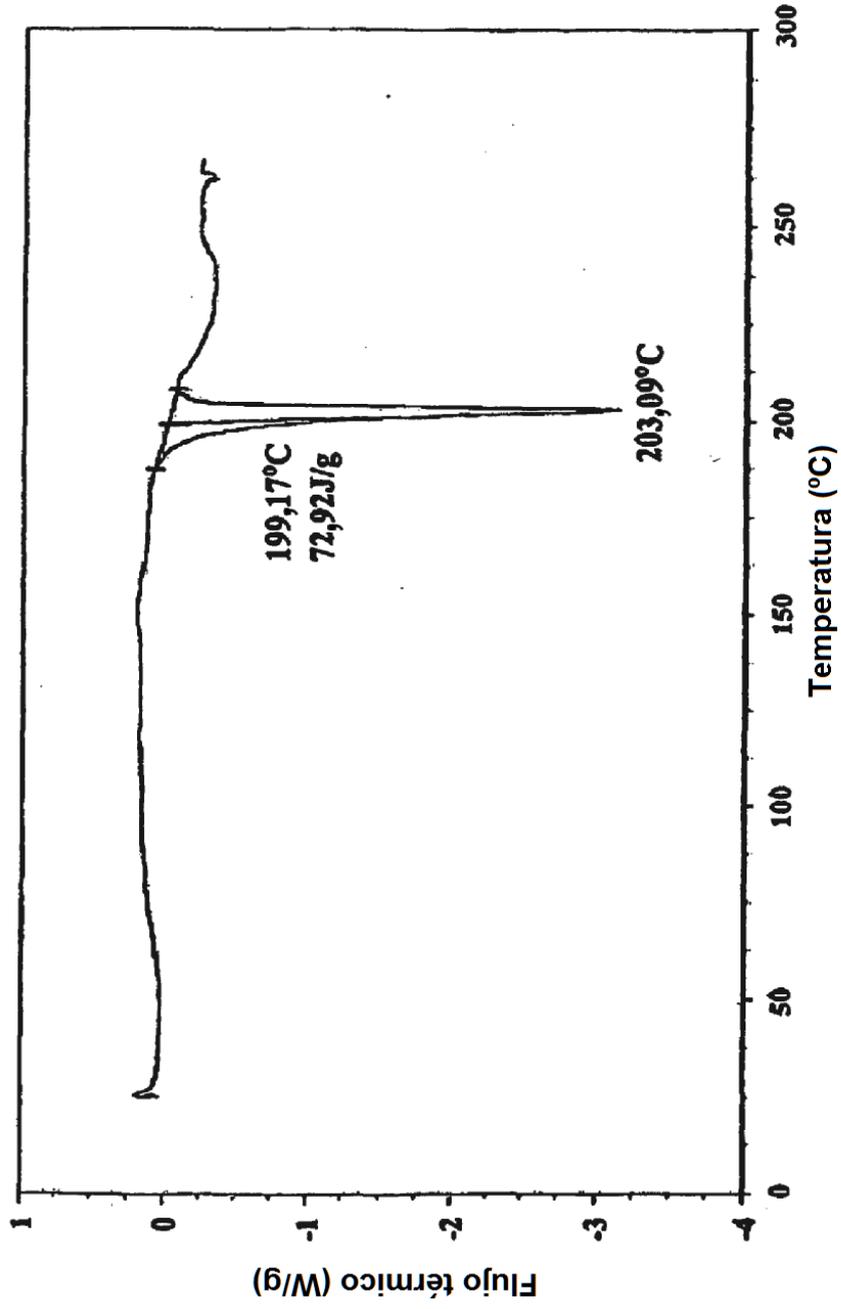
FIGURA 22

**Difractograma de PXRD**  
(Sal de L-arginina del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.33)



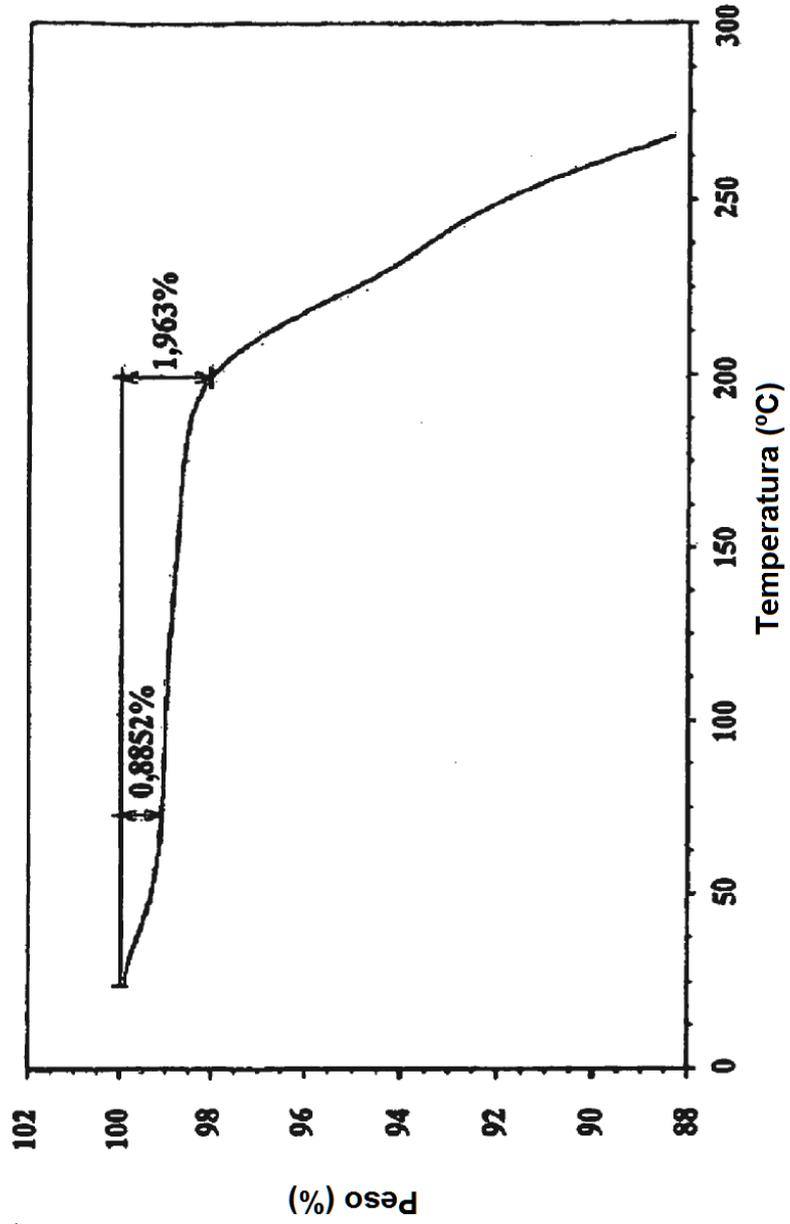
**FIGURA 23**

**DSC**  
**(Sal de L-arginina del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.33)**



**FIGURA 24**

**TGA**  
**(Sal de L-arginina del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.33)**



**FIGURA 25**

Isoterma de adsorción/desorción  
(Sal de L-arginina del 2° enantiómero del Compuesto 12 descrito en el Ejemplo 1.33)

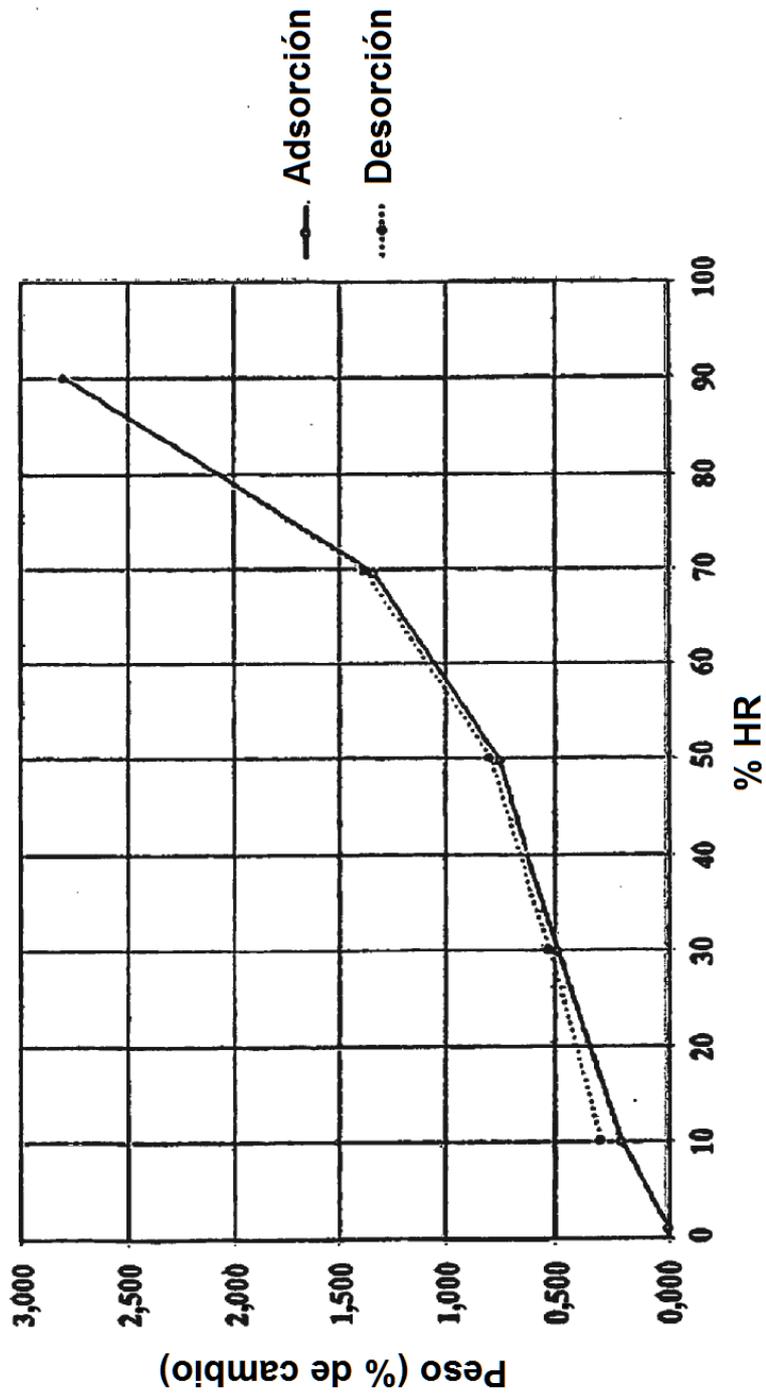


FIGURA 26