

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 780**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2015 PCT/CN2015/089455**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037591**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2015 E 15840696 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3191483**

54 Título: **Compuestos como antagonistas de CRTH2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

13.09.2014 CN 201410465498

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

18.02.2021

73 Titular/es:

SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area Songshan Lake
Dongguan, Guangdong, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, YINGJUN;
YU, TIANZHU;
LIU, BING;
ZHANG, XIANGYU;
ZHANG, SHIGUO;
CHENG, CHANGCHUNG y
ZHANG, JIANCUN

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 806 780 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

Compuestos como antagonistas de CRTH2 y usos de los mismos

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente china con n.º de serie 201410465498.9, presentada ante la Oficina de Propiedad Intelectual del Estado de China el 13 de septiembre de 2014.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere específicamente a los compuestos o a las formas cristalinas de los mismos como antagonistas del receptor CRTH2, y al uso de los compuestos en el tratamiento y la prevención de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como otras enfermedades inflamatorias mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2, en el que la célula incluye granulocitos eosinófilos, granulocitos basófilos y linfocitos Th2.

Antecedentes de la invención

El CRTH2 es un receptor quimioattractor acoplado a la proteína G, expresado en células Th2 y granulocitos eosinófilos. Se ha observado polarización de Th2 en enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica. Las células Th2 generan factores de células Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-3, para regular las enfermedades alérgicas. En las enfermedades alérgicas, estos factores de células Th2 inducen directa o indirectamente la inmigración, la activación, el cebado y la supervivencia prolongada de células efectoras, tales como granulocitos eosinófilos y granulocitos basófilos.

La PGD₂ (prostaglandina D2), un ligando para CRTH2, se produce a partir de mastocitos y otras células efectoras importantes en enfermedades alérgicas. En células humanas, la PGD₂ induce la inmigración y la activación de células Th2, granulocitos eosinófilos y granulocitos basófilos a través de CRTH2. Por tanto, los antagonistas que inhiben la combinación de CRTH2 y PGD₂ deben ser útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas dependientes de Th2, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica. Se notifica que los antagonistas de receptores CRTH2 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con granulocitos eosinófilos, tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis nasal.

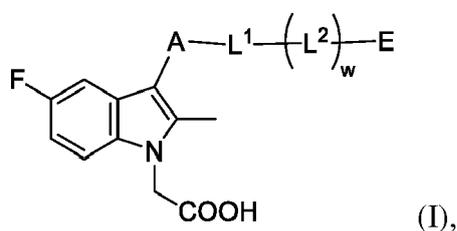
Convencionalmente, como inhibidores de CRTH2, se han notificado derivados del ácido indolilacético (véase el documento WO2005/019171), derivados del ácido fenoxiacético (véase el documento WO2005/115382), derivados del ácido pirimidinilacético (véase el documento WO2004/096777), derivados de anillo dicondensado (véase el documento CN103373996), derivados de isoquinolina (documento WO2010/074244) y derivados de indolilo (véase el documento US2005/0171143). En la bibliografía de patente (US2009/0030014) se han divulgado derivados de indol como receptor DP, que es uno de los receptores de PGD₂ pero diferente del receptor CRTH2.

40 Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporcionan un compuesto según la reivindicación independiente 1, una forma cristalina según la reivindicación independiente 8, una composición farmacéutica según la reivindicación independiente 9 y un uso del compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación independiente 11. Las reivindicaciones dependientes se refieren a realizaciones preferidas. La parte restante de la sección "Sumario de la invención" divulga detalles adicionales de los compuestos, la composición farmacéutica o el uso que no forman parte necesariamente de la invención reivindicada.

Se describe una serie de derivados de indol de los cuales el átomo de N del indol está sustituido con ácido carboxílico, que son antagonistas de PGD₂ en el receptor CRTH2, y que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2. Los compuestos de la presente invención presentan ventajas tales como mejores actividades inhibitoras, mejor eficacia *in vivo* y estabilidad en microsomas hepáticos.

En un aspecto, se describe en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

5 A es heterociclileno de 6 a 9 miembros, heterociclileno de 4 miembros, espiroheterobicyclileno, heterobicyclileno condensado, heterobicyclileno en puente, espirobicyclileno, bicyclileno condensado, bicyclileno en puente, cicloalquileno, heteroarileno o arileno; A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R² independientes;

10 E es heterociclilo, cicloalquilo, espiroheterobicyclilo, heterobicyclilo condensado, heterobicyclilo en puente, arilo o heteroarilo; E está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes;

15 L¹ es -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

15 cada L² es independientemente un enlace, -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

w es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada t es independientemente 0, 1 ó 2;

cada R^{1a} y R¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ o hidroxilo;

25 cada R^{2c} y R² es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino, ciano, halógeno, carboxilo, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₃₋₉, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₁₋₉, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, sulfuro, R^{2b}-L-, aminosulfonilo o aminoacilo;

30 cada L es independientemente -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R^{1a})-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R^{1a})-, -C(=S)-N(R^{1a})- o -(CH₂)_n-C(=O)-; y

cada R^{2b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₉, heterociclilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₁₋₉, aminoalquilo C₁₋₄, amino o hidroxialquilo C₁₋₄.

35 En algunas realizaciones,

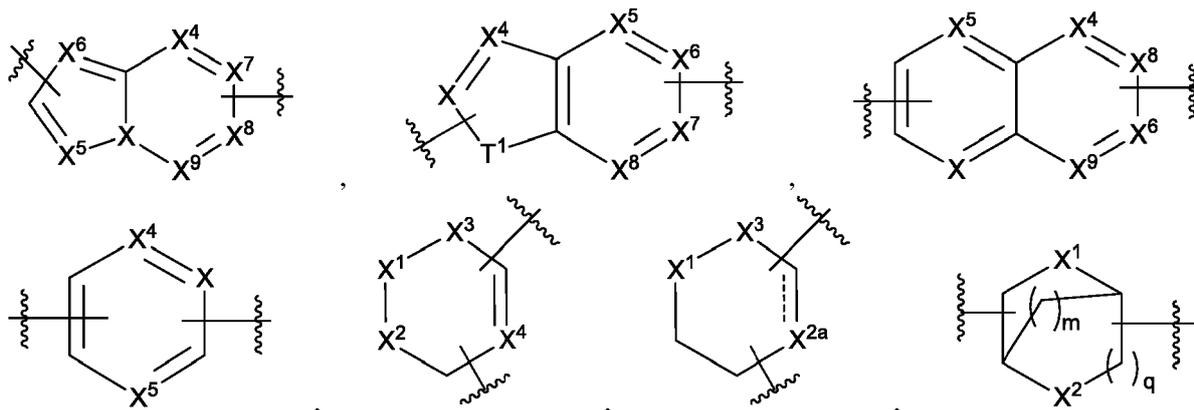
40 A es heterociclileno de 6 a 9 miembros, heterociclileno de 4 miembros, espiroheterobicyclileno C₅₋₁₂, heterobicyclileno C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclileno C₅₋₁₂ en puente, espirobicyclileno C₅₋₁₂, bicyclileno C₅₋₁₂ condensado, bicyclileno C₅₋₁₂ en puente, cicloalquileno C₃₋₁₂, heteroarileno C₁₋₉ o arileno C₆₋₁₂;

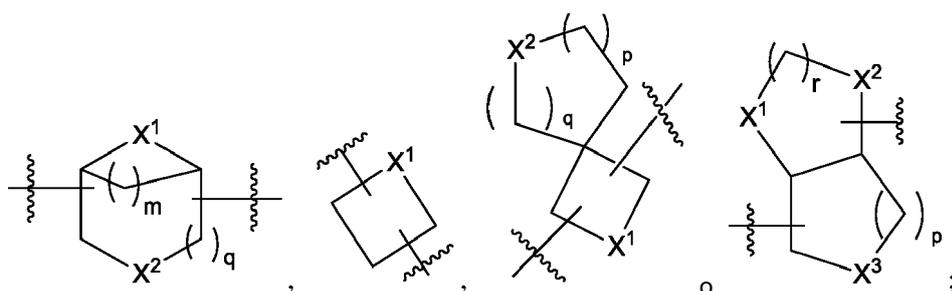
45 cada uno de heterociclileno de 6 a 9 miembros, heterociclileno de 4 miembros, espirobicyclileno C₅₋₁₂, bicyclileno C₅₋₁₂ condensado, bicyclileno C₅₋₁₂ en puente, espiroheterobicyclileno C₅₋₁₂, heterobicyclileno C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclileno C₅₋₁₂ en puente, cicloalquileno C₃₋₁₂, heteroarileno C₁₋₉ y arileno C₆₋₁₂ está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R² independientes; y

en los que cada R² es tal como se define en el presente documento.

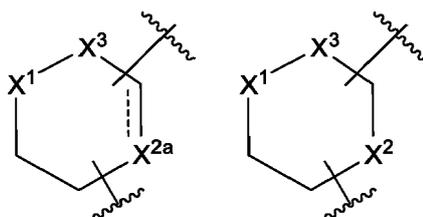
En algunos aspectos de la divulgación,

50 A es una de las siguientes subestructuras:



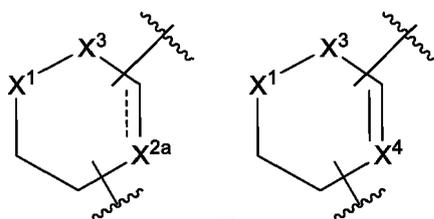


en la que, cuando $\text{---}X^{2a}$ es un enlace sencillo,



es ;

5 cuando $\text{---}X^{2a}$ es un doble enlace,



es ;

cada X^1 , X^2 , T^1 y X^3 es independientemente $-(CR^3R^{3a})_b-$, $-O-$, $-N(R^4)-$ o $-S-$;

cada X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 y X es independientemente $C(R^3)$ o N ;

10

cada b es independientemente 1, 2, 3 ó 4;

cada q , m , p y r es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 cada R^3 y R^{3a} es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, nitro, ciano, halógeno, amino, carboxilo, alcoxilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilacilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo C_{3-9} , arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{1-9} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , sulfo, aminosulfonilo o aminoacilo;

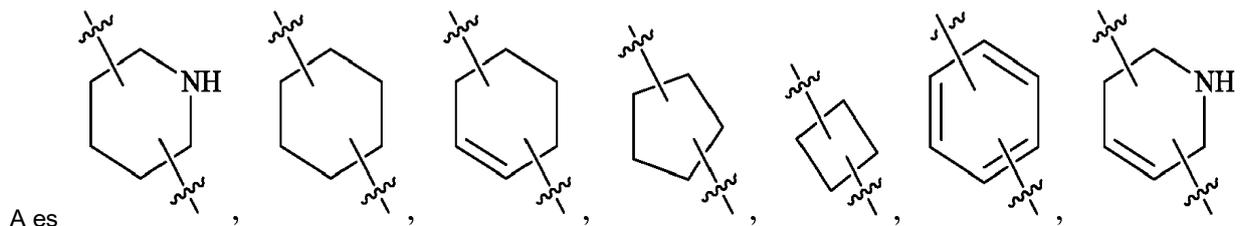
20 cada R^4 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo C_{3-9} , arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{1-9} , aminoalquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} ;

cada resto representado por A está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^2 independientes; y

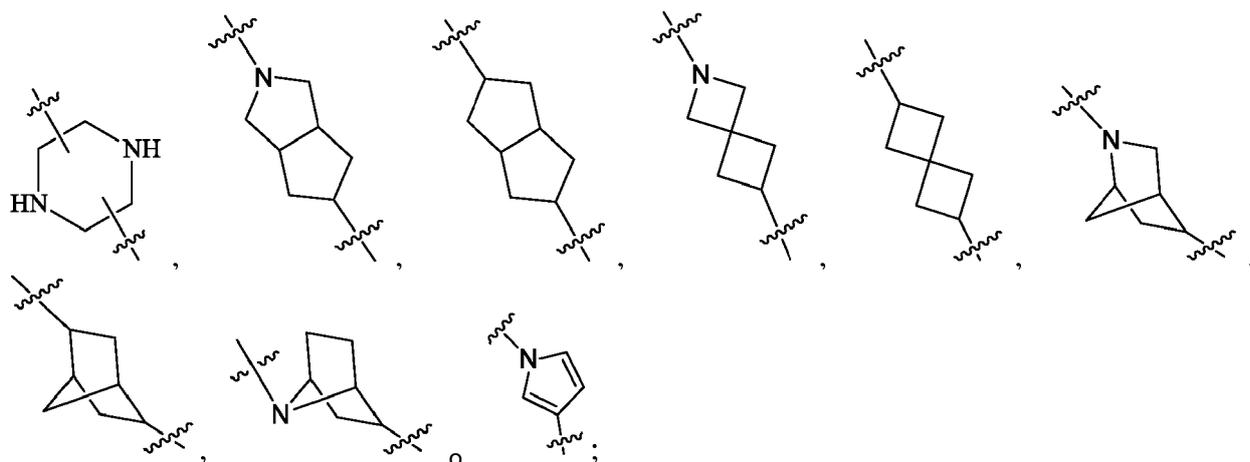
en el que cada R^2 es tal como se define en el presente documento.

25

En algunos aspectos de la divulgación,



A es



5 cada resto representado por A está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^2 independientes; y en el que cada R^2 es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación,

10 cada R^{3a} y R^3 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, hidroxilo, nitro, ciano, F, Cl, Br, carboxilo, metoxilo, etoxilo, amino, trifluorometilo, aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , sulfo, aminosulfonilo o aminoacilo; y

15 cada R^4 es independientemente H, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, hidroxilo, aminoalquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} .

En algunos aspectos de la divulgación,

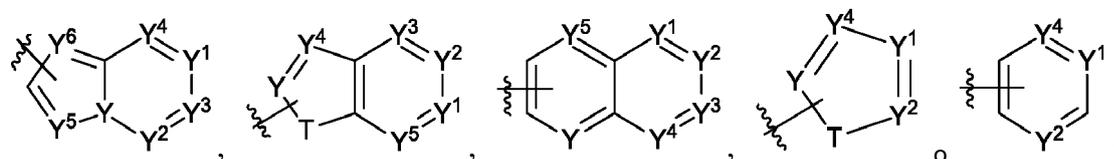
20 E es heterociclilo C_{1-9} , espiroheterobicyclilo C_{5-12} , heterobicyclilo C_{5-12} condensado, heterobicyclilo C_{5-12} en puente, cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} o heteroarilo C_{1-12} ;

25 cada uno de heterociclilo C_{1-9} , espiroheterobicyclilo C_{5-12} , heterobicyclilo C_{5-12} condensado, heterobicyclilo C_{5-12} en puente, cicloalquilo C_{3-12} , arilo C_{6-12} y heteroarilo C_{1-12} está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

en los que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación,

30 E es uno de los siguientes grupos monovalentes:



en los que cada Y, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 es independientemente N o CH;

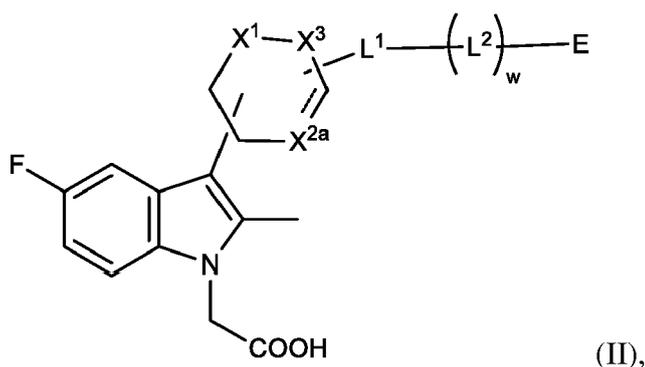
35 cada T es independientemente -O-, -S-, -NH- o -CH₂-;

cada uno de los grupos monovalentes está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

40 en los que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

45



en la que, cuando $\text{---}X^{2a}$ es un enlace sencillo, es

cuando $\text{---}X^{2a}$ es un doble enlace, es

cada X^1 , X^2 y X^3 es independientemente $-(CR^3R^{3a})_b-$, $-O-$, $-N(R^4)-$ o $-S-$;

cada X^4 es independientemente $C(R^3)$ o N ;

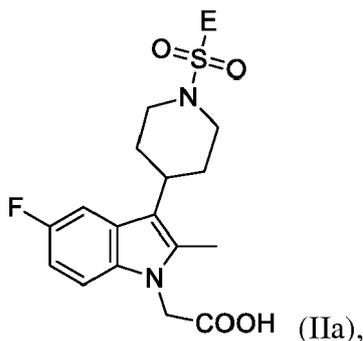
cada b es independientemente 1, 2, 3 ó 4;

cada R^3 y R^{3a} es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, nitro, ciano, halógeno, amino, carboxilo, alcoxilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilacilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo C_{3-9} , arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{1-9} , aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , sulfo, aminosulfonilo o aminoacilo;

cada R^4 es independientemente H, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, cicloalquilo C_{3-12} , heterociclilo C_{3-9} , arilo C_{6-12} , heteroarilo C_{1-9} , aminoalquilo C_{1-4} o hidroxialquilo C_{1-4} ; y

en la que w , E , L^1 , L^2 y t son tal como se definen en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (IIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que E es tal como se define en el presente documento.

- En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 8,56°, 12,77°, 13,20°, 15,46°, 17,24°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 22,98°, 23,84°, 26,18°, 27,54°, 28,39°, 29,87°, 30,57° y 30,98°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 7,69°, 8,56°, 9,72°, 10,57°, 12,77°, 13,20°, 13,66°, 14,05°, 15,46°, 15,80°, 16,09°, 16,87°, 17,24°, 17,79°, 18,16°, 18,53°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 20,19°, 20,69°, 20,91°, 21,84°, 22,62°, 22,98°, 23,31°, 23,84°, 24,47°, 25,51°, 25,75°, 26,18°, 26,65°, 27,54°, 28,11°, 28,39°, 28,68°, 28,99°, 29,27°, 29,56°, 29,87°, 30,57°, 30,98°, 31,25°, 32,14°, 32,69°, 32,90°, 33,72°, 34,23° y 34,76°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 1.
- 15 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a 123,99°C $\pm 3^\circ\text{C}$ y 217,23°C $\pm 3^\circ\text{C}$.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 2.
- 20 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene una razón de pérdida de peso del 3,991% en análisis termogravimétrico, que muestra que la forma cristalina I es ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético monohidratado.
- 25 En algunas realizaciones, la forma cristalina II del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 15,96°, 16,85°, 17,97°, 20,77°, 24,07°, 24,64° y 28,99°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 30 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 15,96°, 16,85°, 17,97°, 18,41°, 20,77°, 22,84°, 24,07°, 24,64°, 25,81°, 28,99° y 29,77°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 7,94°, 10,52°, 10,95°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 14,79°, 15,96°, 16,85°, 17,68°, 17,97°, 18,41°, 19,28°, 19,96°, 20,63°, 20,77°, 21,20°, 22,02°, 22,84°, 23,28°, 24,07°, 24,64°, 24,99°, 25,81°, 26,43°, 26,69°, 26,98°, 27,41°, 27,93°, 28,48°, 28,99°, 29,77°, 30,95°, 31,74°, 32,21°, 33,17°, 34,14°, 34,53°, 35,24°, 36,30°, 37,19°, 38,61° y 39,57°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 35 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 4.
- 40 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a 142,11°C $\pm 3^\circ\text{C}$ y 215,90°C $\pm 3^\circ\text{C}$.
- 45 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 5.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina III del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 15,67°, 16,20°, 18,28°, 20,02°, 20,89°, 23,28° y 24,62°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 50 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 13,33°, 15,67°, 16,20°, 17,44°, 18,28°, 20,02°, 20,89°, 23,28°, 24,62° y 26,95°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 55 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,77°, 7,79°, 10,51°, 12,00°, 12,76°, 13,33°, 13,94°, 15,67°, 16,20°, 16,85°, 17,44°, 18,28°, 19,06°, 19,65°, 20,02°, 20,89°, 21,16°, 22,79°, 23,07°, 23,28°, 23,92°, 24,62°, 25,31°, 26,39°, 26,95°, 27,26°, 27,55°, 28,14°, 29,23°, 29,82°, 30,85°, 31,66°, 32,04°, 33,45°, 34,10°, 35,13°, 35,64°, 36,51°, 37,19° y 37,97°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
- 60 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 7.
- 65

ES 2 806 780 T3

- En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a $152,50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.
- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 8.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina IV del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $16,09^{\circ}$, $18,19^{\circ}$, $20,57^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $24,11^{\circ}$, $24,82^{\circ}$ y $25,93^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $13,24^{\circ}$, $16,09^{\circ}$, $16,83^{\circ}$, $18,19^{\circ}$, $20,57^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $24,11^{\circ}$, $24,82^{\circ}$, $25,93^{\circ}$, $26,30^{\circ}$ y $28,46^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 15 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $6,11^{\circ}$, $8,05^{\circ}$, $10,54^{\circ}$, $10,87^{\circ}$, $12,16^{\circ}$, $13,24^{\circ}$, $14,13^{\circ}$, $15,12^{\circ}$, $16,09^{\circ}$, $16,83^{\circ}$, $17,42^{\circ}$, $18,19^{\circ}$, $18,93^{\circ}$, $19,72^{\circ}$, $19,98^{\circ}$, $20,57^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $21,76^{\circ}$, $23,10^{\circ}$, $23,68^{\circ}$, $24,11^{\circ}$, $24,43^{\circ}$, $24,82^{\circ}$, $25,93^{\circ}$, $26,30^{\circ}$, $26,60^{\circ}$, $26,85^{\circ}$, $27,27^{\circ}$, $27,52^{\circ}$, $27,96^{\circ}$, $28,46^{\circ}$, $29,01^{\circ}$, $29,29^{\circ}$, $30,04^{\circ}$, $30,94^{\circ}$, $31,69^{\circ}$, $32,43^{\circ}$, $33,12^{\circ}$, $34,18^{\circ}$, $34,72^{\circ}$, $35,49^{\circ}$, $35,89^{\circ}$, $36,37^{\circ}$, $36,99^{\circ}$, $37,41^{\circ}$, $37,97^{\circ}$ y $38,70^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 20 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 10.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a $185,0^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.
- 25 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 11.
- 30 En algunas realizaciones, la forma cristalina V del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^{\circ}$, $12,86^{\circ}$, $15,68^{\circ}$, $17,69^{\circ}$, $20,50^{\circ}$, $23,60^{\circ}$ y $24,17^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 35 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^{\circ}$, $11,91^{\circ}$, $12,86^{\circ}$, $15,68^{\circ}$, $17,69^{\circ}$, $20,17^{\circ}$, $20,50^{\circ}$, $23,60^{\circ}$, $24,17^{\circ}$ y $25,31^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 40 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^{\circ}$, $7,83^{\circ}$, $10,51^{\circ}$, $11,91^{\circ}$, $12,86^{\circ}$, $13,81^{\circ}$, $15,68^{\circ}$, $16,49^{\circ}$, $17,26^{\circ}$, $17,69^{\circ}$, $18,15^{\circ}$, $19,52^{\circ}$, $20,17^{\circ}$, $20,50^{\circ}$, $20,79^{\circ}$, $22,39^{\circ}$, $22,81^{\circ}$, $23,60^{\circ}$, $24,17^{\circ}$, $24,49^{\circ}$, $25,31^{\circ}$, $25,88^{\circ}$, $26,82^{\circ}$, $27,40^{\circ}$, $27,83^{\circ}$, $28,28^{\circ}$, $28,70^{\circ}$, $29,19^{\circ}$, $30,18^{\circ}$, $30,60^{\circ}$, $30,97^{\circ}$, $31,58^{\circ}$, $32,36^{\circ}$, $33,69^{\circ}$, $34,42^{\circ}$, $35,03^{\circ}$, $36,52^{\circ}$ y $37,29^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 45 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 13.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a $159,91^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y $216,52^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.
- 50 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 14.
- 55 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^{\circ}$, $12,83^{\circ}$, $13,20^{\circ}$, $15,72^{\circ}$, $17,63^{\circ}$, $23,62^{\circ}$ y $28,94^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^{\circ}$, $11,96^{\circ}$, $12,83^{\circ}$, $13,20^{\circ}$, $15,72^{\circ}$, $17,63^{\circ}$, $23,62^{\circ}$, $24,20^{\circ}$, $24,46^{\circ}$ y $28,94^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 60 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^{\circ}$, $7,83^{\circ}$, $11,96^{\circ}$, $12,83^{\circ}$, $13,20^{\circ}$, $13,76^{\circ}$, $15,72^{\circ}$, $16,49^{\circ}$, $17,63^{\circ}$, $18,30^{\circ}$, $18,87^{\circ}$, $19,55^{\circ}$, $20,43^{\circ}$, $20,74^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $22,67^{\circ}$, $23,03^{\circ}$, $23,62^{\circ}$, $24,20^{\circ}$, $24,46^{\circ}$, $25,18^{\circ}$, $25,88^{\circ}$, $26,62^{\circ}$, $27,17^{\circ}$, $27,47^{\circ}$, $27,84^{\circ}$, $28,36^{\circ}$, $28,94^{\circ}$, $30,12^{\circ}$, $30,41^{\circ}$, $30,79^{\circ}$, $31,52^{\circ}$, $31,80^{\circ}$, $32,70^{\circ}$, $34,33^{\circ}$, $36,11^{\circ}$ y $36,62^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.
- 65

En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 16.

5 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a $153,83^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y $216,70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 17.

10 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una forma cristalina del mismo divulgada en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más de otros agentes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por PGD_2 en el receptor CRTH2.

20 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, en la que el otro agente activo es un inhibidor de $\text{TNF-}\alpha$, un inhibidor de COX-1/COX-2 , un inhibidor de COX-2 , un glucocorticoide, un anticuerpo inactivado para interleucina, un regulador para receptores del factor quimiotáctico, un antagonista para el receptor H1 de histamina/antihistamina, antagonistas del receptor D4 de leucotrienos, un antagonista de LTD4, un antagonista de VLA-4, un análogo de corticosteroides, teofilina, un inhibidor biosintético de leucotrienos, un inhibidor de epoxidasa-2, un analgésico
25 opioideo, un anticoagulante, un agente β -bloqueante, un agonista β -adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un β 2-agonista, un corticosteroide, una antihistamina, un antagonista de leucotrienos, una terapia con anticuerpos anti-IgE, un agente antiinfeccioso, un agente antifúngico, un inmunosupresor, un antagonista de PGD_2 que actúa en otros receptores, un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4, un fármaco que modula la producción de citocinas, un fármaco que modula la actividad de Th2
30 en las citocinas IL-4 e IL-5 o un inhibidor de 5-lipoxigenasa.

En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, en la que el otro agente activo es salmeterol, fluticasona, loratadina, montelukast, omalizumab, ácido fusídico, clotrimazol, tacrolímús, pimecrolímús, antagonista de DP, cilomilast, inhibidor de la enzima convertidora de $\text{TNF-}\alpha$ (TACE), anticuerpo monoclonal bloqueante o receptor soluble de IL-4 e IL-5 o zileutón.

35 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un uso del compuesto o una forma cristalina del mismo, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD_2 en el receptor CRTH2.

40 La enfermedad mediada por PGD_2 en el receptor CRTH2 es asma, EPOC, asma alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, eccema de contacto, conjuntivitis, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis, enfermedad autoinmunitaria, acné, lesión por reperusión o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

45 En algunas realizaciones del uso, en la que la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico u osteoartritis.

50 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una combinación de fármacos que comprende el compuesto o una forma cristalina del mismo, y una o más composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD_2 en el receptor CRTH2 de manera simultánea, respectiva o sucesiva.

55 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o una forma cristalina del mismo, o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento usada para la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD_2 en el receptor CRTH2.

60 También se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un agente para el tratamiento de una enfermedad y un estado mediados por PGD_2 en el receptor CRTH2, en el que el agente también comprende un agente activo adicional útil para el tratamiento de las mismas enfermedades y los mismos estados.

65 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto que comprende un nuevo compuesto de fórmula (I) y uno o más de los agentes enumerados anteriormente como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por la acción de PGD_2 en el receptor

CRTH2.

Descripción detallada de la invención5 Definiciones y terminología general

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. La invención pretende cubrir todas las alternativas y modificaciones que puedan estar incluidas dentro del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos en el presente documento. En el caso de que uno o más de la bibliografía citada, las patentes y los materiales similares difieran de o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, los términos definidos, el uso de los términos o las técnicas descritas, prevalece esta solicitud.

Se aprecia adicionalmente que determinadas características de la invención que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Tal como se usa en el presente documento, deben aplicarse las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. 1994. De manera adicional, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y Smith *et al.*, "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York: 2007.

Los artículos gramaticales "un", "una" y "el/la", tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir "al menos uno" o "uno o más" a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Por tanto, los artículos se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un componente" significa uno o más componentes y, por tanto, posiblemente, se contempla más de un componente y puede emplearse o usarse en una implementación de las realizaciones descritas.

El término "comprende" es una expresión abierta, significa que comprende el contenido divulgado en el presente documento, pero no excluye otro contenido.

En general, las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L*, o *R* y *S*, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos *d* y *l* o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o *l* que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o *d* es dextrógiro. Un estereoisómero específico puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales estereoisómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede producirse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en un proceso o una reacción química.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono) del/de los compuesto(s) divulgado(s) en el presente documento puede estar presente en forma racémica o enriquecido de manera enantiomérica, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos el 50% de exceso enantiomérico, al menos el 60% de exceso enantiomérico, al menos el 70% de exceso enantiomérico, al menos el 80% de exceso enantiomérico, al menos el 90% de exceso enantiomérico, al menos el 95% de exceso enantiomérico o al menos el 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, tal como racematos y mezclas diastereoisoméricas, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Los isómeros ópticamente activos (*R*) y (*S*) pueden prepararse usando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier mezcla de estereoisómeros resultante puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, para dar los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los isómeros *cis* y *trans* son diastereoisómeros entre sí.

5 Las condiciones de formación del “isómero *cis-trans*” comprenden algunos factores (tales como doble enlace (oximas, compuestos azoicos, alquenos) y ciclo (ciclo alicíclico)) que limitan la rotación libre de un átomo de carbono existente en una molécula; y cada átomo que no puede rotar libremente está conectado con dos átomos o grupos de átomos diferentes. La isomería *cis-trans* forma dos isómeros diferentes entre sí, que son el isómero *cis* y el isómero *trans*, respectivamente. El átomo de anillo de carbono en un ciclo alicíclico no puede rotar libremente; cuando al menos dos anillos de carbono en el ciclo están conectados respectivamente con dos átomos o grupos de átomos diferentes, puede producirse la isomería *cis-trans*. En un compuesto cíclico, si dos sustituyentes más pequeños se ubican en el lado ipsilateral del ciclo, el compuesto cíclico está en la forma *cis*; si dos sustituyentes más pequeños se ubican en lados diferentes del ciclo respectivamente, el compuesto cíclico está en la forma *trans*. Aunque los isómeros *cis-trans* tienen los mismos grupos funcionales, tienen propiedades físicas (tales como punto de fusión, punto de ebullición y momento dipolar), propiedades químicas y actividades biológicas diferentes. A menos que se indique lo contrario, todas las formas de isómeros *cis-trans* de los compuestos divulgados en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la invención.

20 Cualquier racemato resultante de productos finales o productos intermedios puede resolverse para dar los isómeros ópticos mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos. También pueden resolverse productos racémicos mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando un adsorbente quiral. También pueden prepararse enantiómeros preferidos mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Principles of Assymmetric Synthesis (2ª ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, Reino Unido, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, EN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2007).

30 El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una baja barrera de energía. Cuando es posible la tautomerización (por ejemplo, en disolución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. El ejemplo específico de tautomería fenol-ceto es la tautomería piridin-4-ol y piridin-4(1*H*)-ona. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la invención.

45 Tal como se describe en el presente documento, los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran generalmente a continuación, o tal como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase “opcionalmente sustituido” se usa de manera intercambiable con la frase “sustituido o no sustituido”. En general, el término “sustituido” se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Las sustituciones contempladas en el presente documento incluyen sólo aquellas sustituciones que forman compuestos estables. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional adecuado 1 puede estar sustituido con un sustituyente opcional correspondiente y adecuado 2. En otras realizaciones, el sustituyente opcional correspondiente y adecuado 2 no está sustituido en general. En el que el sustituyente puede ser, pero sin limitarse a, H, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, nitro, ciano, halógeno, carboxilo, alcoxilo, alquilamino, alquiltio, alquilalilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aminoalquilo, amino, hidroxialquilo, sulfo, aminosulfonilo o aminoacilo.

60 En diversas partes en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos divulgados en el presente documento se divulgan en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya cada una y todas las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y gamas. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término “alquilo C₁₋₆” divulgue de manera individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

65 En diversas partes en la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de unión. Cuando la estructura requiere claramente un grupo de unión, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición del grupo de Markush para

esa variable enumera “alquilo” o “arilo”, entonces se entiende que el “alquilo” o “arilo” representa un grupo alquileo o grupo arileno de unión, respectivamente.

5 El término “alquilo” o “grupo alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de 1-20 átomos de carbono, en el que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-12 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-4 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 1-3 átomos de carbono. En aún otras realizaciones, el grupo alquilo contiene 2-4 átomos de carbono. Las realizaciones adicionales del grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, *n*-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, *n*-heptilo o *n*-octilo.

15 El término “halógeno”, “átomo de halógeno” o “halo” usado en el presente documento comprende flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I).

20 El término “alcoxilo” se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, unido a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo alcoxilo es alcoxilo C₁₋₃ inferior. Algunos ejemplos no limitativos del grupo alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo o propoxilo.

25 El término “haloalquilo” o “haloalcoxilo” se refiere a un grupo alquilo o grupo alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno idénticos o diferentes, en el que el grupo alquilo y grupo alcoxilo son tal como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del grupo haloalquilo y grupo haloalcoxilo incluyen trifluorometilo o trifluorometoxilo.

30 El término “alquiltio” se refiere a un alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada que se une a un átomo de azufre bivalente, en el que el grupo alquilo es tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es alquiltio C₁₋₃ inferior. Algunos ejemplos no limitativos de tales grupos incluyen metiltio (CH₃S-) o etiltio.

35 El término “alquilacilo” se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono unido a -C(=O)-, en el que el grupo alquilo es tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilacilo es alquilacilo C₁₋₃ inferior. Algunos ejemplos no limitativos del grupo alquilacilo incluyen acetilo o propionilo.

El término “aminoacilo” se refiere a -C(=O)NH₂.

40 El término “aminosulfonilo” se refiere a -S(=O)₂NH₂.

El término “amino” se refiere a -NH₂.

45 El término “aminoalquilo” se refiere a un grupo que tiene la fórmula R'R"N-, en la que cada uno de R' y R" es independientemente H, alquilo o haloalquilo. El alquilo es tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo aminoalquilo es aminoalquilo C₁₋₄ inferior. Algunos ejemplos no limitativos del aminoalquilo incluyen aminoetilo, aminometilo o aminopropilo.

50 El término “alquilamino” se refiere a “*N*-alquilamino” y “*N,N*-dialquilamino”, en el que los grupos amino están independientemente sustituidos con uno o dos grupos alquilo, respectivamente, y en el que el grupo alquilo es tal como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ unidos a un átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino C₁₋₃ inferior. Algunos ejemplos no limitativos del grupo alquilamino incluyen monoalquilamino o dialquilamino, tal como *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N,N*-dimetilamino o *N,N*-dietilamino.

55 El término “hidroxialquilo” o “hidroxialcoxilo” se refiere a un grupo alquilo o grupo alcoxilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, respectivamente, en el que el grupo alquilo y el grupo alcoxilo son tal como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos de tales grupos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxipropilo, hidroximetoxilo o 1-hidroxietoxilo.

60 El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “arilalquilo”, “arilalcoxilo” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, en algunas realizaciones de la invención, que pueden reemplazarse por o usarse como un grupo arileno. En el que al menos un anillo en el sistema es aromático, y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse de manera intercambiable con el término “anillo de arilo” o “anillo aromático”. Algunos ejemplos no limitativos del grupo arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Dependiendo de la estructura, el grupo arilo puede ser un

65

monorradical o un dirradical tal como un grupo arileno. "Arieno" se refiere a un grupo bivalente en el que al menos un anillo es aromático, y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. Algunos ejemplos son fenileno o naftileno. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" o "anillo de heteroarilo", tal como se usa de manera intercambiable en el presente documento, usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroarilalquilo" o "heteroarilalcoxilo," en algunas realizaciones, reemplazado por o usado como un grupo heteroarileno, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que el sistema de anillo de heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico o heteroarilo tetracíclico se forma mediante condensación, y al menos un ciclo en el sistema de anillo es aromático. En el que, uno o más átomos de anillo pueden reemplazarse opcional e independientemente por un heteroátomo seleccionado de N, O, P, S. El sistema de heteroarilo puede unirse a la estructura principal a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. El grupo del sistema de heteroarilo puede ser un anillo monocíclico de 3-7 miembros, un anillo bicíclico de 7-10 miembros o un anillo tricíclico de 10-15 miembros. El anillo de heteroarilo bicíclico que tiene 7-10 átomos de anillo puede disponerse como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y el anillo de heteroarilo tricíclico que tiene 10 ó 15 átomos de anillo puede disponerse como un sistema triciclo[5,5,6], [5,6,6] o [6,5,6]. "Heteroarileno" es un grupo heteroarilo divalente. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Algunos ejemplos no limitativos del sistema de heteroarilo (incluyendo heteroarilo, anillo de heteroarilo) incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-metilisoxazol-5-ilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, pirimidin-5-ilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirazinilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, imidazo[1,5-a]piridin-6-ilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo y 4-quinolinilo), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), tetrahidronaftilo, benzopirazolilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, bencisoxazinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, β -carbolinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofurilo, imidazopiridilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolizino, indolilo, isobenzotiantrenilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, triazinilo, 2H-pirrol[3,4-c]piridinilo, pirazolo[2',1':2,3]oxazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]piridinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-b]piridinilo, pirazolo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, 1H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]imidazolilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-b]pirazinilo, imidazo[2',1':2,3]tiazolo[5,4-b]piridilo o imidazo[2',1':2,3]tiazolo[4,5-c]piridilo.

El término "carbociclilo", "cicloalifático", "carbociclo" o "cicloalquilo" tal como se usa de manera intercambiable en el presente documento se refiere a un anillo monovalente o multivalente, no aromático, saturado o parcialmente insaturado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno y que incluye 3-12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o 7-12 átomos de carbono como un anillo bicíclico o anillo tricíclico, y el sistema de anillo no contiene ningún anillo aromático (sin embargo, un anillo aromático puede ser un sustituyente del mismo). Los carbociclos bicíclicos que tienen 7-12 átomos de anillo pueden disponerse, por ejemplo, como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 ó 10 átomos de anillo pueden disponerse como un sistema biciclo[5,6] o [6,6]. Dependiendo de la estructura, el grupo carbociclilo, cicloalifático, carbociclo o cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo carbociclilo, cicloalifático, carbociclo o cicloalquilo puede reemplazarse por o usarse como carbociclileno o cicloalquileno. Algunos ejemplos no limitativos del grupo cicloalifático incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos adicionales del grupo cicloalifático incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, adamantilo, y similares. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "cicloalquileno" se refiere a un anillo divalente, no aromático, saturado o parcialmente insaturado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno y que incluye 3-12 átomos de carbono como un anillo monocíclico o 7-12 átomos de carbono como un anillo bicíclico o anillo tricíclico, y el sistema de anillo no contiene ningún anillo aromático (sin embargo, un anillo aromático puede ser un sustituyente del mismo). Los carbociclos bicíclicos pueden disponerse como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquileno es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 4 a 6 átomos de carbono; en otras realizaciones, el grupo cicloalquileno es un anillo monocíclico saturado que tiene 6 átomos de carbono o un anillo monocíclico que tiene un grado de insaturación. Algunos ejemplos no limitativos incluyen ciclopropileno, ciclobutileno,

ciclopentileno, 1-ciclopent-1-enileno, 1-ciclopent-2-enileno, 1-ciclopent-3-enileno, ciclohexileno, 1-ciclohex-1-enileno, 1-ciclohex-2-enileno, 1-ciclohex-3-enileno, ciclohexadienileno, cicloheptileno, ciclooctileno, ciclononileno, ciclodecileno, cicloundecileno, ciclododecileno o adamantileno. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heterociclilo", "heterociclo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tal como se usa de manera intercambiable en el presente documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico en el que uno o más miembros de anillo se seleccionan independientemente de heteroátomos y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y el sistema de anillo no contiene ningún anillo aromático (sin embargo, un anillo aromático puede ser un sustituyente del mismo). Dependiendo de la estructura, el grupo heterociclilo, heterociclo, heterocicloalifático o heterocíclico puede ser un monorradical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo heterociclilo, heterociclo, heterocicloalifático o heterocíclico puede reemplazarse por o usarse como heterociclileno. El sistema de heterociclilo puede unirse a la estructura principal a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclilo", "heterociclo", "heterociclileno", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" es un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S; cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, en el que sólo un átomo de anillo es heteroátomo).

El heterociclilo puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El grupo heterociclilo también incluye un grupo en el que el grupo heterociclilo está condensado con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclilo incluyen 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepano, oxepano, tiepano, N-morfolinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, tiomorfolinilo, homopiperazinilo, oxazepino, diazepino, tiazepino, pirrolin-1-ilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxano, 1,3-dioxolanilo, ditiano, ditiolanilo, dihidrotienilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, 1,4-ditiano, morfolinilo, piperazinilo y piperidilo.

El término "heterociclileno" se refiere a un sistema de anillo monocíclico en el que uno o más miembros de anillo se seleccionan independientemente de heteroátomos y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y el sistema de anillo no contiene ningún anillo aromático (sin embargo, un anillo aromático puede ser un sustituyente del mismo). El grupo heterociclileno es un grupo divalente, el sistema heterociclileno puede unirse a la estructura principal a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclileno" es un anillo monocíclico que tiene 3-7 miembros de anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S; cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, en el que sólo un átomo de anillo es heteroátomo). En algunas realizaciones, el grupo heterociclileno es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 5 a 6 átomos; en otras realizaciones, el grupo cicloalquileno es un anillo monocíclico saturado que tiene 6 átomos o un anillo monocíclico que tiene un grado de insaturación.

El heterociclileno puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. El grupo heterociclileno también incluye un grupo en el que el grupo heterociclileno se condensa con un anillo saturado o parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclileno incluyen 1,2,3,6-tetrahidropiridinileno, piperidileno, piperazinileno, pirrolidinileno, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienileno, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, azetidileno, oxetano, tietano, homopiperidinileno, epoxipropileno, azepanileno, oxepanileno, tiepanileno, N-morfolinileno, 2-morfolinileno, 3-morfolinileno, tiomorfolinileno, homopiperazinileno, oxazepinileno, diazepinileno, tiazepinileno, pirrolin-1-eno, 2-pirrolinileno, 3-pirrolinileno, 2*H*-piranileno, 4*H*-piranileno, dioxanileno, 1,3-dioxolanileno, ditianileno, ditiolanileno, dihidrotienileno, dioxolanileno, dihidropirazinileno, dihidropiridileno, dihidropirazolileno, dihidropirimidinileno, dihidropirrolileno, 1,4-ditianileno, morfolinileno, piperazinileno y piperidileno. En otras realizaciones, algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclileno incluyen pirrolidinileno, piperidileno, azepanileno, N-morfolinileno, 2-morfolinileno, 3-morfolinileno, tiomorfolinileno, N-piperazinileno, 2-piperazinileno, 3-piperazinileno u homopiperazinileno.

El término "heterociclileno de 6 a 9 miembros" se refiere a un sistema monoheterocíclico de 6 a 9 miembros, que es un grupo divalente. El sistema heterociclilo puede unirse a la estructura principal a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. En algunas realizaciones, el grupo heterociclileno de 6 a 9 miembros es un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de 6 a 7 átomos; en otras realizaciones, el grupo cicloalquileno de 6 a 9 miembros es un anillo monocíclico saturado que tiene 6 átomos o un anillo monocíclico que tiene un grado de insaturación. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclileno de 6 a 9 miembros incluyen piperidileno, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-eno, piperazinileno, homopiperidinileno, N-morfolinileno, 2-morfolinileno, 3-morfolinileno, tiomorfolinileno, homopiperazinileno, dioxanileno,

dihidropiridileno, dihidropirimidinileno o morfolinileno. Uno o más átomos de hidrógeno en el ciclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

5 El término "heterociclileno de 4 miembros" se refiere a un sistema monoheterocíclico de 4 miembros, que es un grupo divalente. El sistema heterociclilo puede unirse a la estructura principal a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterociclileno de 4 miembros incluyen azetidileno, oxetanileno o tietanileno.

10 El término "biciclo condensado", "ciclo condensado", "biciclilo condensado" o "ciclilo condensado" se refiere a un sistema de anillo condensado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico no aromático. Dependiendo de la estructura, el grupo "biciclo condensado", "ciclo condensado", "biciclilo condensado" o "ciclilo condensado" puede ser un monorradical o un dirradical, es decir, en algunas realizaciones, el grupo "biciclo condensado", "ciclo condensado", "biciclilo condensado" o "ciclilo condensado" puede reemplazarse por o usarse como biciclileno condensado. Tal sistema puede comprender unidades insaturadas independientes o conjugadas, pero la estructura principal no comprende ningún anillo aromático o anillo heteroaromático (sin embargo, puede usarse un grupo aromático como sustituyentes del grupo anterior). Cada anillo en el grupo biciclo condensado es o bien un ciclo de carbono o bien heterocicloalifático, algunos ejemplos no limitativos de tal grupo incluyen hexahidro-furo[3,2-*b*]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-indeno, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, bicyclo[3.3.0]octano condensado, bicyclo[3.1.0]hexano condensado y 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno. El grupo biciclilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o no sustituido. El grupo biciclileno condensado es un grupo divalente.

25 El término "heterobicyclilo condensado" se refiere a un sistema cíclico condensado saturado o insaturado, que es un sistema bicíclico no aromático, que contiene como máximo un grado de insaturación, y al menos un anillo en el sistema de anillo condensado contiene uno o más heteroátomos. Cada anillo en el sistema de anillo condensado contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterobicyclilo condensado incluyen hexahidro-2*H*-[1,4]dioxin[2,3-*c*]pirrolilo, 3-azabicyclo[3.3.0]octilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 8-azabicyclo[4.3.0]non-3-ilo, 3-azabicyclo[4.3.0]non-3-ilo, 1,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, (1*R*,6*S*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, (1*R*,6*R*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, 3-aza-7-oxabicyclo[3.3.0]octilo, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octilo, 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 2-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,8-diaza-5-oxabicyclo[4.3.0]nonilo, 4,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,7-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3,9-diazabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 3-tia-8-azabicyclo[4.3.0]nonilo, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]isoxazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperidilo, isoxazolo[4,3-*c*]piperidinilo, 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[3,4-*c*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperazinilo, 2-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]decilo, 1,5-dioxa-9-azabicyclo[4.4.0]decilo, 3-azabicyclo[4.4.0]decilo, 2,7-diaza-decahidronaftililo o 2-oxa-8-azabicyclo[4.4.0]decilo.

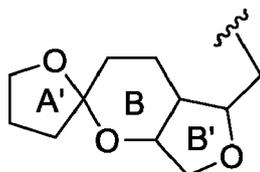
40 El término "heterobicyclileno condensado" se refiere a un sistema cíclico condensado divalente saturado o insaturado, que es un sistema bicíclico no aromático, que contiene como máximo un grado de insaturación, y al menos un anillo en el sistema de anillo condensado contiene uno o más heteroátomos. Cada anillo en el sistema de anillo condensado contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S. Algunos ejemplos no limitativos del grupo heterobicyclileno condensado incluyen hexahidro-2*H*-[1,4]dioxin[2,3-*c*]pirrolileno, 3-azabicyclo[3.3.0]octileno, 8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, 8-azabicyclo[4.3.0]non-3-ileno, 3-azabicyclo[4.3.0]non-3-ileno, 1,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, (1*R*,6*S*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, (1*R*,6*R*)-2,5-dioxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, isoindolinileno, 1,2,3,4-tetrahydroquinolileno, 3-aza-7-oxabicyclo[3.3.0]octileno, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octileno, 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octileno, 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octileno, 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonileno, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, 2-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, 2,8-diaza-5-oxabicyclo[4.3.0]nonileno, 4,9-diazabicyclo[4,3,0]nonileno, 2,9-diazabicyclo[4.3.0]nonileno, 3,8-diazabicyclo[4.3.0]nonileno, 3,7-diazabicyclo[4.3.0]nonileno, 3,9-diazabicyclo[4.3.0]nonileno, 3-oxa-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, 3-tia-8-azabicyclo[4.3.0]nonileno, 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,4-*c*]isoxazolileno, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperidileno, isoxazolo[4,3-*c*]piperidinileno, 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[3,4-*c*]piridinileno, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piperazinileno, 2-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]decileno, 1,5-dioxa-9-azabicyclo[4.4.0]decileno, 3-azabicyclo[4.4.0]decileno, 2,7-diaza-decahidronaftileno o 2-oxa-8-azabicyclo[4.4.0]decileno.

55 El término "biciclilo en puente" se refiere a un sistema de anillo en puente saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Un sistema de este tipo puede contener insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (sin embargo, puede tener una sustitución aromática en la misma), en el que cada anillo contiene de 3 a 7 miembros de anillo. Algunos ejemplos no limitativos del grupo biciclilo en puente incluyen bicyclo[2.2.1]heptilo. El grupo biciclilo en puente definido en el presente documento puede estar sustituido o no sustituido. "Bicyclileno en puente" se refiere a un grupo biciclilo en puente divalente.

65 El término "heterobicyclilo en puente" se refiere a un sistema de anillo en puente saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático, y que contiene como máximo un grado de insaturación. Y al menos un anillo en el sistema es inclusivo de uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N,

O, P o S. Algunos ejemplos no limitativos incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-tio-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo o 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término "heterobicyclileno en puente" se refiere a un sistema de anillo en puente divalente saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicyclico que no es aromático, y contiene como máximo un grado de insaturación. Y al menos un anillo en el sistema es inclusivo de uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P o S. Algunos ejemplos no limitativos incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptileno, 2-tio-5-azabicyclo[2.2.1]heptileno o 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptileno.

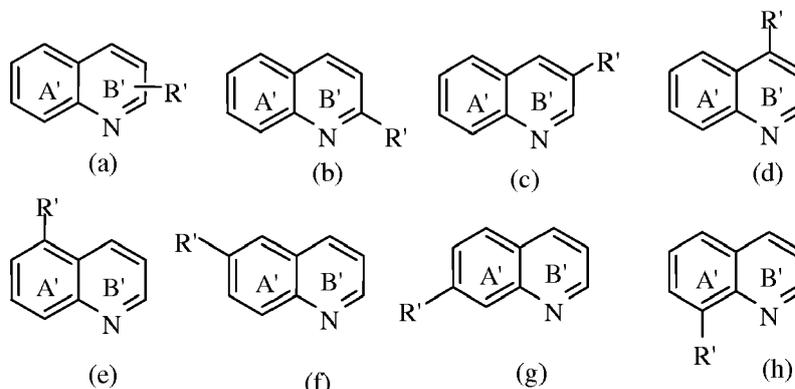


El término "espirociclilo", "espirociclo", "espirobicyclilo" o "espirobicyclo" se refiere a un anillo procedente de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representa a continuación, un sistema de anillo en puente saturado (anillo B y B') se denomina "bicyclico condensado", mientras que el anillo A' y el anillo B comparten un átomo de carbono entre los dos sistemas de anillo saturados, que se denomina "espirociclilo". Cada anillo cíclico en un espirociclilo puede ser o bien un anillo carbocíclico o bien un anillo heteroalíclico. "Espirobicyclileno" se refiere a un grupo espirobicyclilo divalente.

El término "espiroheterobicyclilo" se refiere a un anillo procedente de un carbono anular particular de otro anillo. Por ejemplo, tal como se representó anteriormente, un sistema de anillo en puente saturado (anillo B y B') se denomina "bicyclico condensado", mientras que el anillo A' y el anillo B comparten un átomo de carbono entre los dos sistemas de anillo saturados, que se denomina "espirociclilo". Y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S. Algunos ejemplos no limitativos del grupo espiroheterobicyclilo incluyen 4-azaespiro[2,4]heptilo, 4-oxaespiro[2,4]heptilo, 5-azaespiro[2,4]heptilo, 2-azaespiro[4,5]decilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 2-azaespiro[4,4]nonilo, 3-azaespiro[5,4]decilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo, 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptilo, y similares.

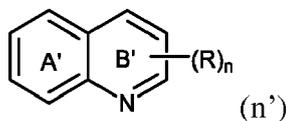
El término "espiroheterobicyclilo" se refiere a un anillo procedente de un carbono anular particular de otro anillo que es un grupo divalente. Y al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo y que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S. Algunos ejemplos no limitativos del grupo espiroheterobicyclilo incluyen 4-azaespiro[2,4]heptileno, 4-oxaespiro[2,4]heptileno, 5-azaespiro[2,4]heptileno, 2-azaespiro[4,5]decileno, 2-azaespiro[3,3]heptileno, 2-azaespiro[4,4]nonileno, 3-azaespiro[5,4]decileno, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptileno, 2,6-diazaespiro[3,3]heptilo o 2-tia-6-azaespiro[3,3]heptileno.

Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente R hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo representa una sustitución del sustituyente R en cualquier posición sustituible en el anillo. Por ejemplo, la fórmula (a) representa que cualquier posición en el anillo A' o B' puede estar sustituida con R, tal como muestran la fórmula (b), fórmula (c), fórmula (d), fórmula (e), fórmula (f), fórmula (g) y fórmula (h).

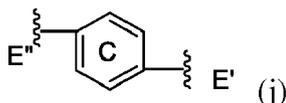


Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente (R)_n hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo representa que cualquier posición sustituible en los anillos puede estar sustituida

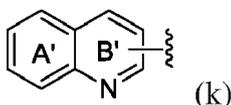
con un sustituyente R y el número total de sustituyentes R es n. Por ejemplo, la fórmula (n') representa una posible sustitución de n sustituyentes R en cualquier posición en el anillo A' o el anillo B'.



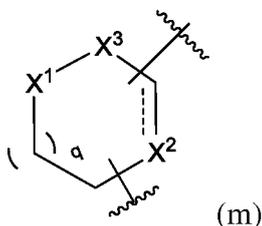
5 Tal como se describe en el presente documento, dos puntos de unión dentro de un sistema de anillo, por ejemplo, o bien E'' o bien E' en el anillo C tal como se muestra en la fórmula (j), pueden unirse al resto de la molécula y los grupos del resto de la molécula a la que se unen pueden intercambiarse entre sí.



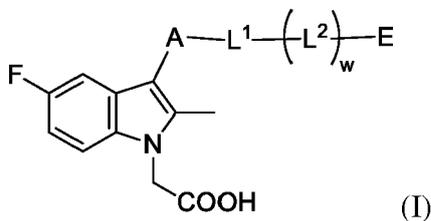
10 Tal como se describe en el presente documento, el punto de unión puede unirse al resto de la molécula en cualquier posición unible en los anillos. Por ejemplo, la fórmula (k) representa la unión en cualquier posición unible en el anillo A' o el anillo B'.



15 Tal como se describe en el presente documento, los puntos de unión pueden unirse al resto de la molécula en cualquier posición unible en los anillos, mientras tanto, los puntos de unión pueden usarse de manera intercambiable entre sí. Por ejemplo, la fórmula (m) representa la unión en cualquier posición unible en los anillos, y los dos puntos de unión pueden usarse de manera intercambiable entre sí. La línea discontinua representa un enlace que está ausente o presente.



25 Tal como se describe en el presente documento, “-(L²)_w” de la fórmula (I) significa, cuando w tiene valores diferentes, que hay diversos números de L², y cada L² es independiente, pueden ser idénticos y diferentes. Por ejemplo, cuando w es 3, hay tres grupos L² idénticos o diferentes, tal como, cada L² puede ser opcionalmente -NH-, -C(=O)- y -CH₂-. “-(L²)_w” de ejemplos en tal caso es -C(=O)-NH-CH₂-, -CH₂-C(=O)-NH- u otra combinación de los tres grupos.



35 Además, lo que es necesario explicar es que la frase “cada... es independientemente” y “cada uno de... y... es independientemente”, a menos que se indique lo contrario, debe entenderse en sentido amplio. Las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son independientes entre sí en grupos diferentes; o las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son independientes entre sí en los mismos grupos. Por ejemplo, la fórmula (n') representa la posible sustitución de n sustituyentes R en cualquier posición en el anillo A' o el anillo B', en la que cada R se selecciona independientemente de grupos idénticos o diferentes. Además, en la fórmula (I), cada L² puede ser un grupo idéntico o diferente.

40 Un “hidrato” se refiere a un compuesto divulgado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes, y también se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

El término "solvato" se refiere a una asociación o un complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitativos del disolvente que forma solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Un "éster" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I)-(IIc) que tiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el organismo humano o animal para producir el alcohol parental. Algunos ejemplos no limitativos de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para el compuesto de fórmula (I)-(IIc) que contiene hidroxilo incluyen alquilo, fosfato, acetoximetoxilo, 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo, alquilacilo, benzoilo, fenilacetilo, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo o *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo.

Un "*N*-óxido" se refiere a uno o más de átomos de nitrógeno oxidados para formar un *N*-óxido, en el que un compuesto contiene varias funciones amina. Los ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los *N*-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico) (véase, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª edición, Wiley Interscience, páginas). Más particularmente, los *N*-óxidos pueden elaborarse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

Los compuestos pueden existir en varias formas tautoméricas e isómeros geométricos diferentes, y las referencias a los compuestos de fórmula (I) a (IIc) incluyen todas de tales formas. Para evitar cualquier duda, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas o isómeros geométricos y sólo se describe o muestra específicamente uno, no obstante, todas las demás quedan abarcadas por la fórmula (I)-(IIc).

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la invención. De manera adicional, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica, y sus actividades pueden determinarse usando pruebas tales como aquellas descritas en el presente documento. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación o escisión de enzimas del compuesto administrado.

Las diversas formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos divulgados en el presente documento son útiles. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas formas de sal que resultarían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellas que no son sustancialmente tóxicas y que proporcionan las propiedades farmacocinéticas, la palatabilidad, la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción deseados. Otros factores, más prácticos en naturaleza, que también son importantes en la selección, dependen de los materiales de partida, la facilidad de cristalización, el rendimiento, la estabilidad, la higroscopicidad y la fluidez del fármaco resultante. De manera conveniente, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse a partir de los principios activos en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmacol Sci.* 1977, 66:1-19. Algunos ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables y no tóxicas incluyen sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y malónico ácido, o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, 2-hidroxi-propionato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sal de sodio, sal de litio, sal de potasio, sal de calcio o sal de magnesio. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, según sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, arilsulfonato o sulfonato C_{1-8} . Las sales

de amina incluyen, pero no se limitan a, sal de *N,N'*-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de colina, sal de amoniaco, sal de isopropilamina, sal de benzatina, colinato, sal de lisina, sal de meglumina, sal de piperazina, sal de trometamina, sal de dietanolamina y otra sal de hidroxialquilamina, sal de etilendiamina, sal de *N*-metilglucamina, sal de procaína, sal de *N*-bencilfenetilamina, sal de 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbencimidazol y otra sal de alquilamina, sal de piperazina y sal de tris(hidroximetil)aminometano. Las sales de metal alcalinotérreo incluyen, pero no se limitan a, sal de bario, sal de calcio y sal de magnesio. Las sales de metal de transición incluyen, pero no se limitan a, sal de zinc.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que no pueden discernirse por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, o bien de manera física (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), de manera fisiológica (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. En aún otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

"Enfermedad/trastorno inflamatorio" tal como se usa en el presente documento puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daño al tejido huésped o pérdida de la función del tejido. "Trastorno inflamatorio" también se refiere a un estado patológico mediado por el flujo de entrada de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos.

"Inflamación" tal como se usa en el presente documento se refiere a una respuesta protectora localizada provocada por el daño o la destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o contener (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido dañado. En particular, la inflamación se asocia con el flujo de entrada de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede resultar de la infección con organismos y virus patógenos y de medios no infecciosos tales como traumatismo o reperusión tras un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular, una respuesta inmunitaria a un antígeno foráneo y autorrespuestas inmunitarias. Por consiguiente, los trastornos inflamatorios susceptibles al tratamiento con los compuestos divulgados en el presente documento abarcan trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea practicable. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Además, los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes tales como etanol o DMSO usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar de manera inherente o por diseño solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por tanto, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

También se pretende que cualquier fórmula dada en el presente documento represente formas no enriquecidas de manera isotópica así como formas enriquecidas de manera isotópica de los compuestos. Los compuestos enriquecidos de manera isotópica tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene un número másico o una masa atómica seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ²H (deuterio, D), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente.

En otro aspecto, los compuestos de la invención incluyen compuestos enriquecidos de manera isotópica tal como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ³H, ¹⁴C y ¹⁸F, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ²H y ¹³C. Tales compuestos enriquecidos de manera isotópica son útiles en estudios metabólicos (con ¹⁴C), estudios de cinéticas de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto enriquecido en ¹⁸F puede ser particularmente deseable para estudios mediante PET o SPECT. Los compuestos enriquecidos de manera isotópica de fórmula (I)-(IIc) pueden prepararse, en general, mediante técnicas convencionales conocidas por

los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y las preparaciones adjuntas usando un reactivo apropiado marcado de manera isotópica en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

5 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede lograr determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I)-(IIc). La concentración
10 de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica como deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (el 52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (el 60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (el 67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (el 75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (el 82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (el 90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (el 95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (el 97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (el 99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (el 99,5% de incorporación de deuterio). Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido de manera isotópica, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, $\text{DMSO}-d_6$.

Por "combinación" según la invención se entiende o bien una combinación fija en una forma unitaria de dosificación o bien un kit de piezas para la administración combinada cuando un compuesto de la invención y una pareja de combinación pueden administrarse de manera independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que las parejas de combinación muestren un efecto colaborador, por ejemplo, sinérgico. Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares, tal como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. El término "combinación farmacéutica" tal como se usa en el presente documento se refiere a un producto obtenido del mezclado o la combinación de principios activos, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y un coagente, se administran ambos a un paciente de manera simultánea en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en la que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los principios activos en el organismo del paciente. Esto último también se aplica a terapia con cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

Un solvato implicado en una forma cristalina significa que tiene, en una superficie, en una red cristalina o en una superficie y en una red cristalina, un disolvente tal como agua, ácido acético, acetona, acetonitrilo, benceno, cloroforno, tetraclorometano, diclorometano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, butanol, *tert*-butanol, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, formamida, ácido fórmico, heptano, hexano, isopropanol, metanol, metil etil cetona, metilpirrolidona, mesitileno, nitrometano, polietilenglicol, *n*-propanol, 2-acetona, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, mezclas de los mismos, etc. Un ejemplo específico de un solvato es un hidrato, en el que el disolvente, en la superficie, en la red cristalina o en la superficie y en la red cristalina, es agua. Los hidratos pueden tener o no disolventes distintos de agua en la superficie, en la red cristalina o en la superficie y en la red cristalina de una sustancia. El solvato puede contener una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede resultar de la pérdida parcial de disolvente del solvato. Cuando el disolvente se une fuertemente al fármaco (o el compuesto), el complejo resultante tendrá una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente se une débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de disolvente será dependiente de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, el complejo a menudo será no estequiométrico.

"Hidrato" describe un solvato que comprende la sustancia farmacéutica y una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua.

60 Las formas cristalinas pueden prepararse mediante una variedad de métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de un fundido, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico y pulverización por chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra de cristales de una mezcla de disolventes supersaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Pueden emplearse técnicas de

crystalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas incluyendo polimorfos.

La forma cristalina puede identificarse mediante múltiples métodos tecnológicos, tales como difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectroscopía de infrarrojos (IR), método del punto de fusión, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), método de resonancia magnética nuclear, espectro de Raman, difracción de rayos X de monocristal, calorimetría de reacción en disolución, microscopio electrónico de barrido (SEM), análisis cuantitativo, tasa de disolución y solubilidad, etc.

Puede usarse difracción de rayos X de polvo (XRPD) para la detección de la variación de la forma cristalina, el grado de cristalinidad y el estado de la estructura cristalina, que es un método común para identificar la forma cristalina. La posición de los picos en el patrón de XRPD depende de la estructura de la forma cristalina, que es relativamente insensible para detalles experimentales; y la altura relativa de pico depende de varios factores que tienen que ver con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento. Por tanto, en algunas realizaciones, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el que las posiciones de los picos son sustancialmente según aquellas mostradas en las figuras divulgadas en el presente documento. Mientras tanto, la medición de 2θ en el patrón de XRPD puede tener algún error experimental, por ejemplo, las mediciones de 2θ en el patrón de XRPD podrían ser diferentes debido a instrumentos diferentes y muestras diferentes. Por tanto, el valor de 2θ no es absoluto. Según el estado del instrumento para el experimento divulgado en el presente documento, el margen de error en 2θ de los picos característicos es $\pm 0,2^\circ$.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) es una tecnología usada para medir la diferencia de energía entre la muestra y un compuesto de referencia inerte (habitualmente $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) en función de la temperatura, que se realiza a través de calentamiento o enfriamiento constante bajo un control de programa. La altura relativa de pico del termograma de DSC depende de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que la posición de los picos es relativamente insensible para detalles experimentales. Por tanto, en algunas realizaciones, la forma cristalina divulgada en el presente documento se caracteriza por un termograma de DSC que tiene algunos picos en determinadas posiciones, que es sustancialmente igual que el termograma de DSC proporcionado en las figuras adjuntas de la presente invención. Mientras tanto, el termograma de DSC podría tener algún error experimental, por ejemplo, la posición de los picos y podría existir una pequeña diferencia en el valor de los picos en el termograma de DSC debido a instrumentos diferentes y muestras diferentes. Por tanto, la posición de los picos y el valor de los picos en termograma de DSC no son absolutos. Según el estado del instrumento para el experimento divulgado en el presente documento, el margen de error de los picos de fusión es $\pm 3^\circ\text{C}$.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) también se usa para el análisis para determinar si existe un fenómeno de transformación del cristal o un cristal mixto que existe en la forma cristalina.

El sólido que tiene la misma composición química forma normalmente un polimorfo estructural cristalino diferente (o denominado modificación) en diferentes condiciones termodinámicas, este fenómeno se denomina polimorfismo. Las transformaciones entre las modificaciones se producirán cuando la temperatura y la presión cambien, este fenómeno se denomina transición cristalina. Las propiedades de la forma cristalina, tales como las mecánicas, electrónicas, magnéticas, cambian en gran medida debido a la transición cristalina. El proceso de transición cristalina podría describirse en el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuando la temperatura de transición se encuentra en el intervalo medible.

Las formas cristalinas del compuesto de la invención pueden inducir la transformación del cristal en condiciones adecuadas. En algunas realizaciones, la forma cristalina I, II, V y IV pierden agua cristalina o disolvente cristalino a alta temperatura y luego se transfieren a la forma cristalina VII, que tiene un termograma de DSC que comprende picos endotérmicos característicos a de 210°C a 220°C .

Según el estado del instrumento para el experimento divulgado en el presente documento, el margen de error en los picos de fusión es $\pm 3^\circ\text{C}$.

El análisis termogravimétrico (TGA) es una tecnología usada para medir el cambio de calidad de una sustancia que varía con la temperatura bajo un control de programa, que puede aplicarse para determinar el proceso de pérdida de disolvente en el cristal, o la sublimación y disociación de la muestra, y pueden especularse el agua cristalina y el disolvente cristalino contenidos en el cristal a través del análisis de los resultados de detección. La medición del cambio de calidad descrito en la curva de TGA depende de muchos factores relacionados con la preparación de la muestra y el instrumento, que podrían ser diferentes debido a instrumentos diferentes y muestras diferentes.

Tal como se usa en el presente documento, el valor de 2θ descrito en un patrón de difracción de rayos X de polvo se registra en grados ($^\circ$).

Tal como se usa en el presente documento, el término “sustancialmente igual que el mostrado en una figura” se refiere a un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD), o a un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC), o a un perfil de DVS que tiene al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el

90%, al menos el 95% o al menos el 99% de los picos mostrados en la figura.

Tal como se usa en el presente documento, cuando se hace referencia a un espectro y/o a datos representados en un gráfico, el término "pico" se refiere a una característica que un experto en la técnica reconocería como no atribuible a ruido de fondo.

La forma cristalina del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético divulgada en el presente documento es sustancialmente pura, en la que la forma cristalina es la forma I, la forma II, la forma III, la forma IV, la forma V o la forma VI.

Tal como se usa en el presente documento, una forma cristalina que es "sustancialmente pura" se refiere a una forma cristalina que está sustancialmente libre de una o más de otras formas cristalinas, es decir, la forma cristalina tiene una pureza de al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 93%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 98%, al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente el 99,5%, al menos aproximadamente el 99,6%, al menos aproximadamente el 99,7%, al menos aproximadamente el 99,8%, o al menos aproximadamente el 99,9%; o la forma cristalina contiene menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, menos del 1%, menos del 0,5%, menos del 0,1% o menos del 0,01% de la una o más de otras formas cristalinas, basándose en el volumen o peso total de la forma cristalina y la una o más de otras formas cristalinas.

Tal como se usa en el presente documento, una forma cristalina que está "sustancialmente libre" de una o más de otras formas cristalinas se refiere a una forma cristalina que contiene menos del 20%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1%, menos del 0,5%, menos del 0,1% o menos del 0,01% de la una o más de otras formas cristalinas, basándose en el volumen o peso total de la forma cristalina y la una o más de otras formas cristalinas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "intensidad relativa" se refiere a la intensidad de un pico con respecto a la intensidad del pico más intenso en el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que se considera como el 100%.

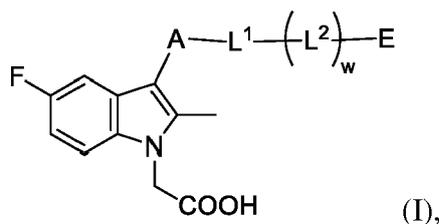
Tal como se usa en el presente documento, todos los números divulgados en el presente documento son valores aproximados, independientemente de si se usa la palabra "aproximadamente" junto con los mismos, que significa dentro del 10%, de manera adecuada dentro del 5% y particularmente dentro del 1% de un valor o intervalo dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar aceptable de la media, cuando se considera por un experto en la técnica. Por tanto, cada vez que se divulga un número que tiene un valor N, se divulga específicamente cualquier número que tiene el valor N +/- el 1%, N +/- el 2%, N +/- el 3%, N +/- el 5%, N +/- el 7%, N +/- el 8% o N +/- el 10%, en los que "+/-" se refiere a más o menos.

El término "comprende" es una expresión abierta, significa que comprende el contenido divulgado en el presente documento, pero no excluye otro contenido.

Descripción de los compuestos de la invención

La presente invención proporciona una serie de derivados de indol cuyo átomo de N del indol está sustituido con ácido carboxílico, que son antagonistas de PGD₂ en el receptor CRTH2, y que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (I) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que A, E, L¹, L² y w son tal como se definen en la reivindicación 1.

En algunos aspectos, también se describen compuestos en los que

A es heterociclileno de 6 a 9 miembros, heterociclileno de 4 miembros, espiroheterobicyclileno, heterobicyclileno condensado, heterobicyclileno en puente, espirobicyclileno, bicyclileno condensado, bicyclileno en puente, cicloalquileo,

heteroarileno o arileno;

A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^2 independientes; y

5 en el que R^2 es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación,

10 A es heterociclileno de 6 a 9 miembros, heterociclileno de 4 miembros, espiroheterobicyclileno C_{5-12} , heterobicyclileno C_{5-12} condensado, heterobicyclileno C_{5-12} en puente, espirobicyclileno C_{5-12} , bicyclileno C_{5-12} condensado, bicyclileno C_{5-12} en puente, cicloalquileno C_{3-12} , heteroarileno C_{1-9} o arileno C_{6-12} ;

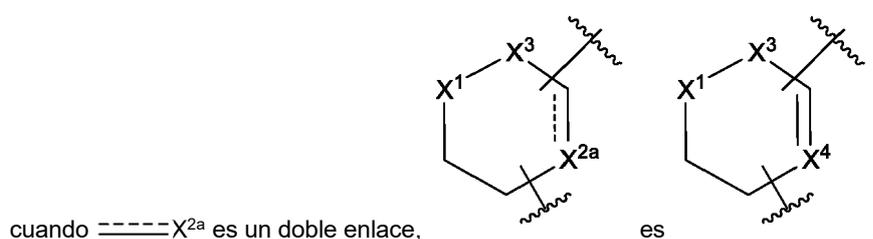
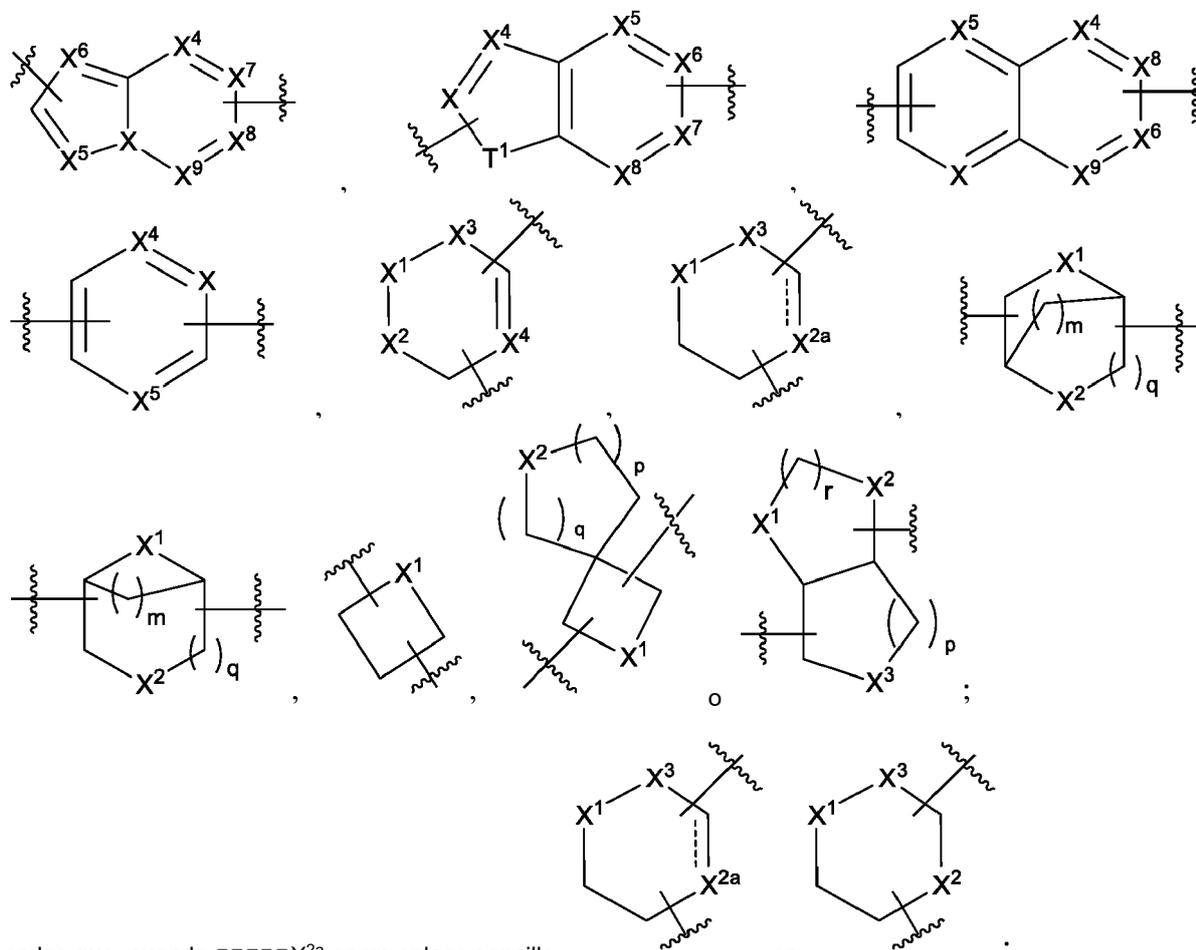
A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^2 independientes; y

15 en el que R^2 es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación,

A es una de las siguientes subestructuras:

20



5 cada R² es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino, ciano, halógeno, carboxilo, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₃₋₉, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₁₋₉, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, sulfo, R^{2b}-L-, aminosulfonylo o aminoacilo; y

en los que cada L y R^{2b} es tal como se define en el presente documento.

En algunos aspectos de la divulgación,

10 cada R² es independientemente H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo, *n*-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, F, Cl, Br, carboxilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, metilacilo, aminometilo, hidroximetilo, sulfo, R^{2b}-L-, aminosulfonylo o aminoacilo; y

en los que cada L y R^{2b} es tal como se define en el presente documento.

15 En algunos aspectos de la divulgación,

E es heterociclilo, cicloalquilo, espiroheterobicyclilo, heterobicyclilo condensado, heterobicyclilo en puente, arilo o heteroarilo; E está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

20 en los que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

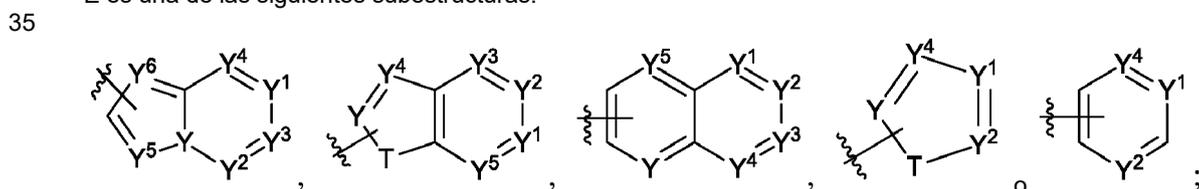
En algunos aspectos de la divulgación,

25 E es heterociclilo C₁₋₉, espiroheterobicyclilo C₅₋₁₂, heterobicyclilo C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclilo C₅₋₁₂ en puente, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo C₁₋₁₂; y cada heterociclilo C₁₋₉, espiroheterobicyclilo C₅₋₁₂, heterobicyclilo C₅₋₁₂ condensado, heterobicyclilo C₅₋₁₂ en puente, cicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₆₋₁₂ y heteroarilo C₁₋₁₂ está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

30 en los que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones,

E es una de las siguientes subestructuras:



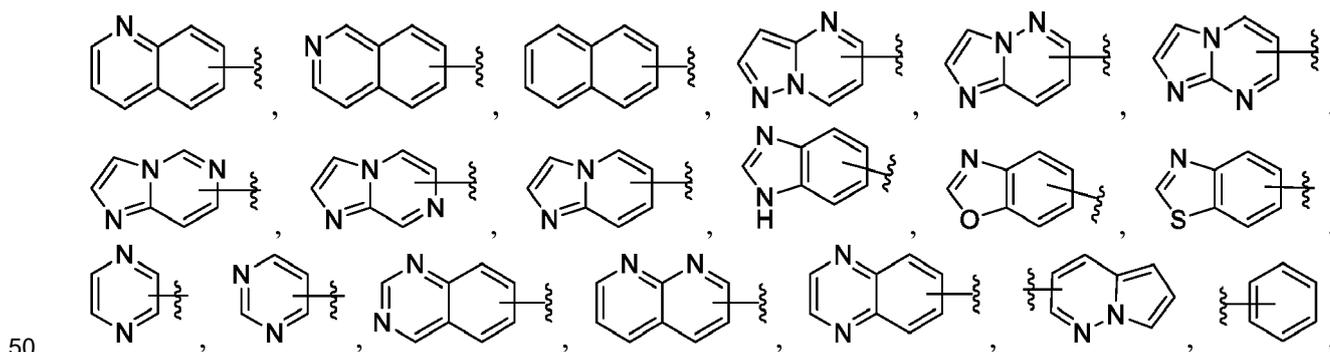
en las que cada Y, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ es independientemente N o CH;

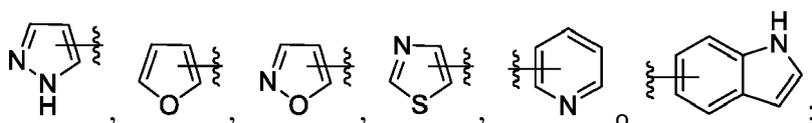
40 cada T es independientemente -O-, -S-, -NH- o -CH₂-; y

cada resto representado por E está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

en las que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

45 En algunas realizaciones, E es una de las siguientes subestructuras:





cada resto representado por E está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes; y

5 en las que cada R^{2c} es tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones,

10 L¹ es -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

cada L² es independientemente un enlace, -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

15 cada R¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ o hidroxilo; y

en las que cada t y n es tal como se define en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, -L¹-(L²)_w- es -C(=O)-, -O-, -S-, -NH-, -NH-C(=O)-, -CH₂-, -S(=O)₂-, -C(=O)-NH-CH₂-, -N(CH₃)-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-CH₂-, -N(C(=O)-CH₃)-CH₂-, -NH-S(=O)₂-, -N(CH₃)-S(=O)₂-, -NH-C(=O)-NH-CH₂-, -C(=O)O- o -CH(OH)-.

En algunas realizaciones, w es 0, 1, 2, 3 ó 4.

25 En algunas realizaciones, cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, cada t es independientemente 0, 1 ó 2.

30 En algunas realizaciones,

cada R^{2c} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino, ciano, halógeno, carboxilo, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterociclilo C₃₋₉, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₁₋₉, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, sulfonilo, R^{2b}-L-, aminosulfonilo o aminoacilo; y

35 en las que cada L y R^{2b} es tal como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones,

40 cada R^{2c} es independientemente H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *t*-butilo, *n*-butilo, trifluorometilo, hidroxilo, nitro, amino, ciano, F, Cl, Br, carboxilo, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, metilacilo, aminometilo, hidroximetilo, sulfo, R^{2b}-L-, aminosulfonilo o aminoacilo; y

en las que cada L y R^{2b} es tal como se define en el presente documento.

45 En algunas realizaciones,

cada L es independientemente -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R^{1a})-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R^{1a})-, -C(=S)-N(R^{1a})- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

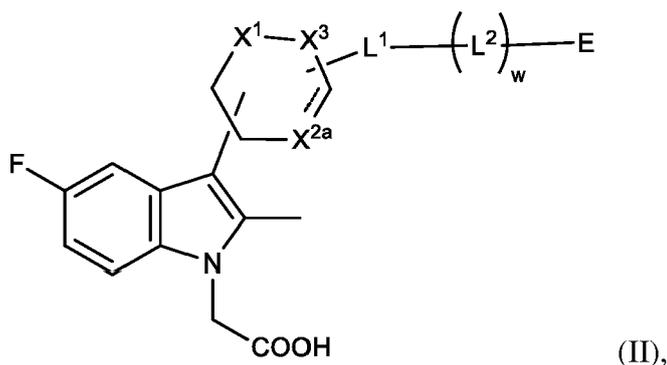
50 cada R^{1a} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ o hidroxilo; y

en las que cada n y t es tal como se define en el presente documento.

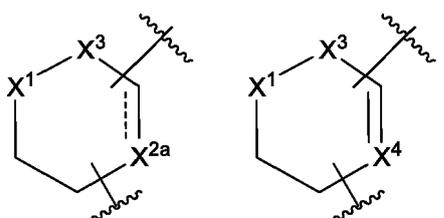
55 En algunas realizaciones, cada R^{2b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₉, heterociclilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₁₋₉, aminoalquilo C₁₋₄, amino o hidroxialquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, cada R^{2b} es independientemente H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, trifluorometilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, morfolinilo, piperidilo, pirrolilo, hidroximetilo o amino.

60 También se describe en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que, cuando ---X^{2a} es un enlace sencillo, es



5 cuando ---X^{2a} es un doble enlace,

cada X^1 , X^2 y X^3 es independientemente $-(CR^3R^{3a})_b-$, $-O-$, $-N(R^4)-$ o $-S-$;

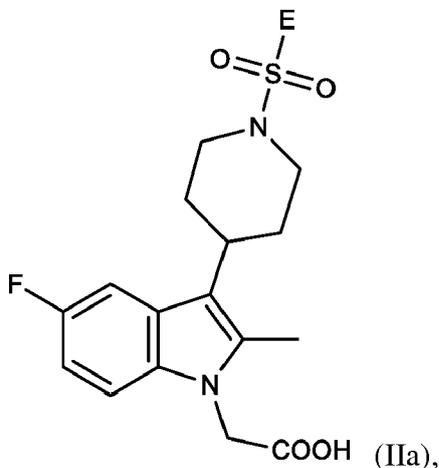
cada X^4 es independientemente $C(R^3)$ o N ;

10

cada b es independientemente 1, 2, 3 ó 4; y

en la que R^3 , R^{3a} , R^4 , E , L^1 , L^2 y w son tal como se definen en el presente documento.

15 En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (IIa) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

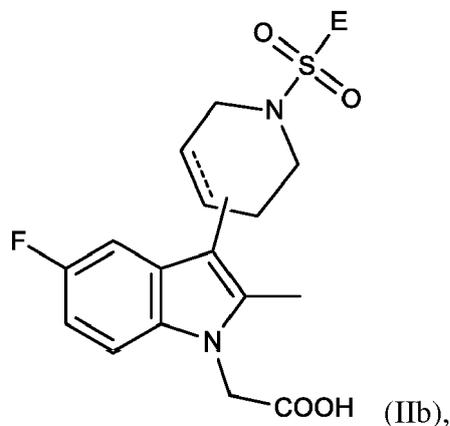


20

en la que E es tal como se define en el presente documento.

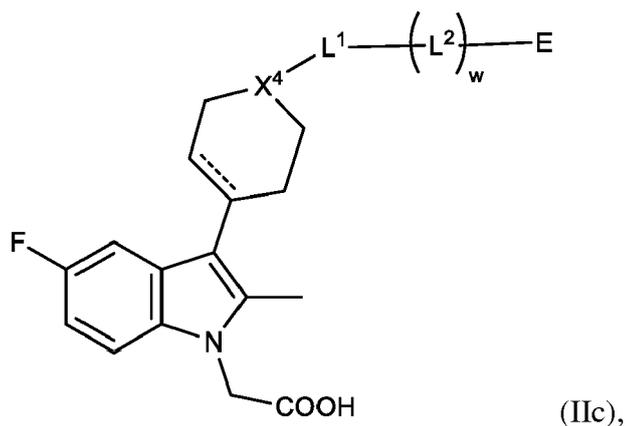
En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula

(IIb) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que ----- es un enlace sencillo o un doble enlace; y E es tal como se define en el presente documento.

10 En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula (IIc) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 en la que ----- es un enlace sencillo o un doble enlace;

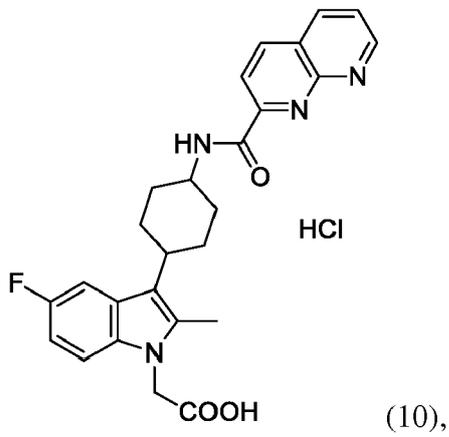
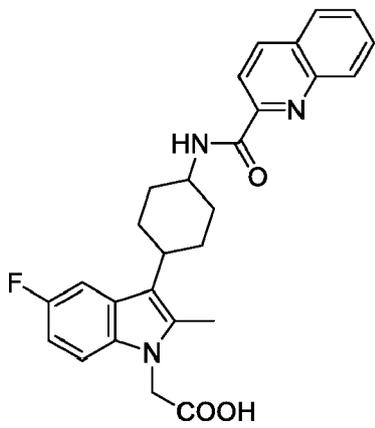
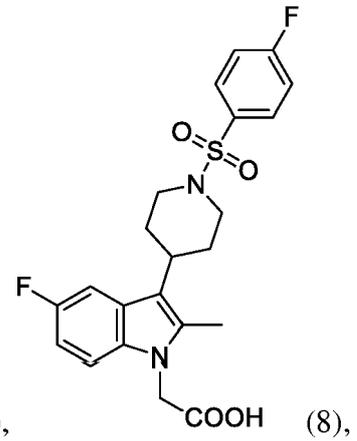
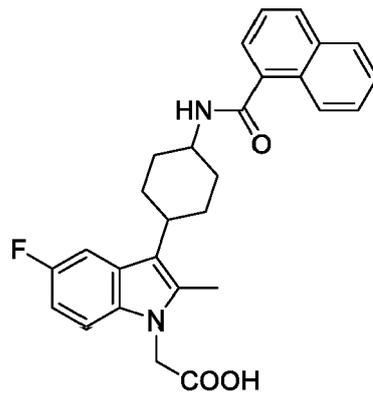
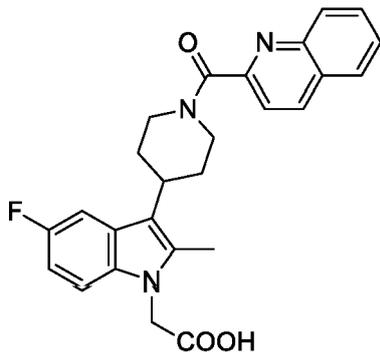
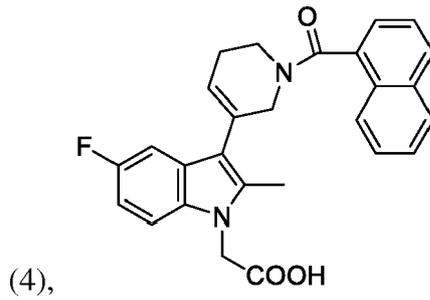
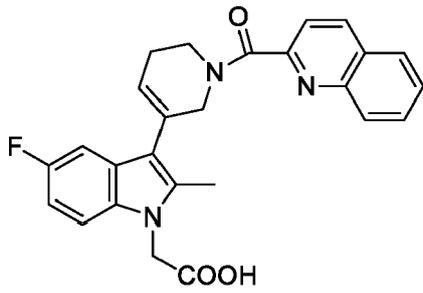
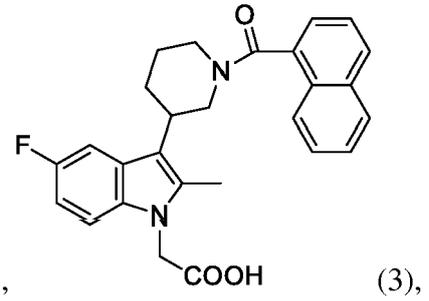
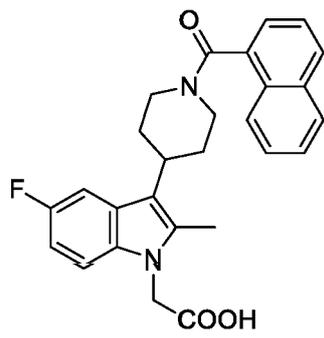
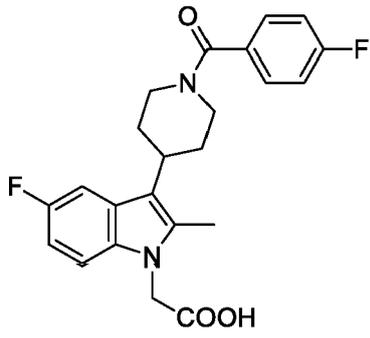
X^4 es C(R³) o N;

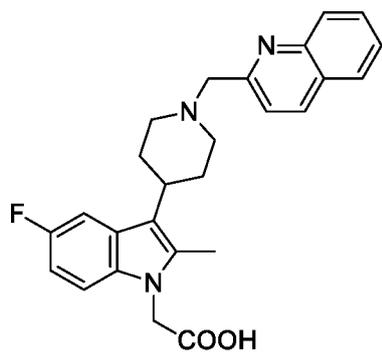
y en la que cada uno de R³, -L¹-(L²)_w- y E es tal como se define en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico, una sal de base inorgánica, una sal de metal alcalino o una sal de base orgánica.

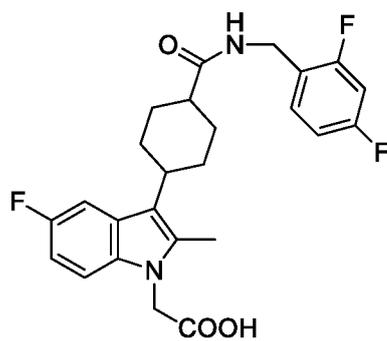
25 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un compuesto, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, disulfato, fosfato, acetato, propionato, butirato, lactato, mesilato, tosilato, maleato, benzoato, succinato, tartrato, citrato, oxalato, fumarato, taurinato, sal de sodio, sal de potasio o sal de amonio.

30 En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona en el presente documento una de las siguientes estructuras o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas,

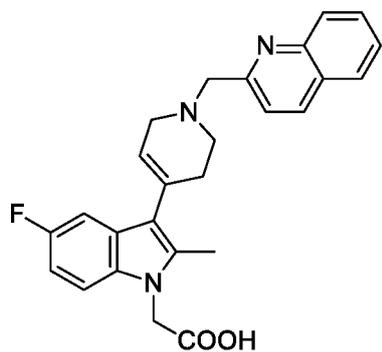




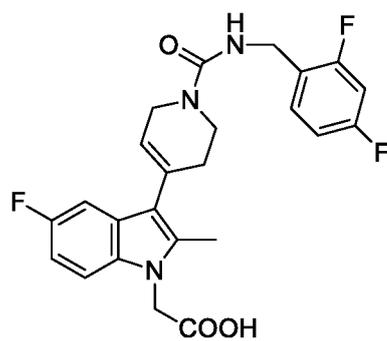
(11),



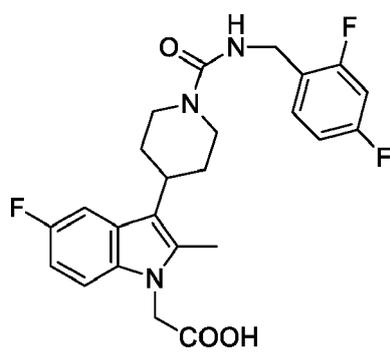
(12),



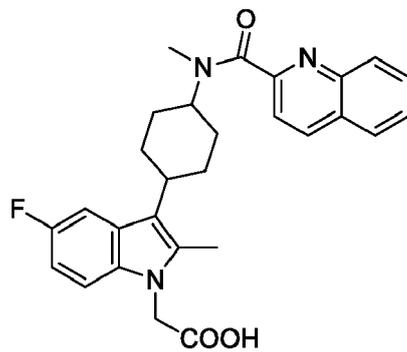
(13),



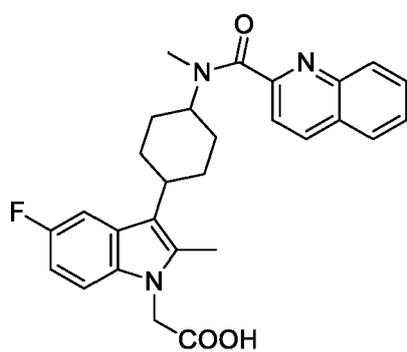
(14),



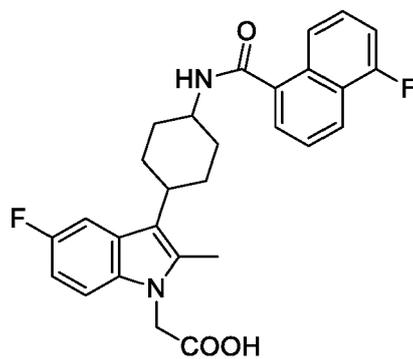
(15),



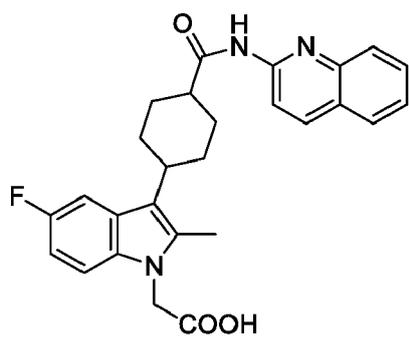
(16),



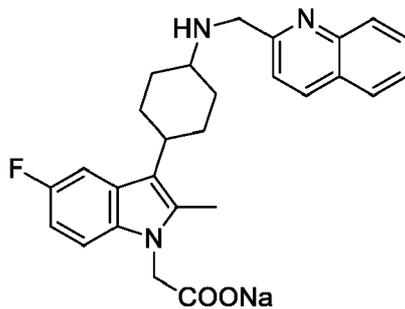
(17),



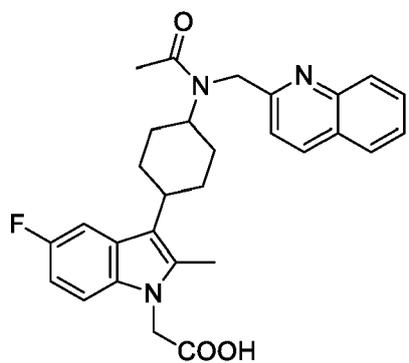
(18),



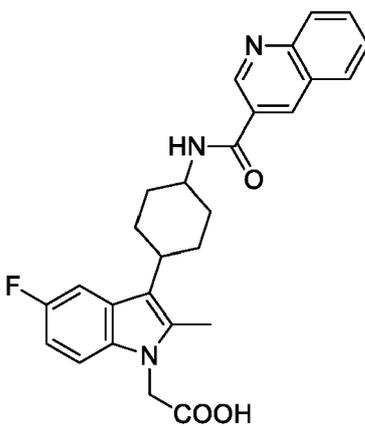
(19),



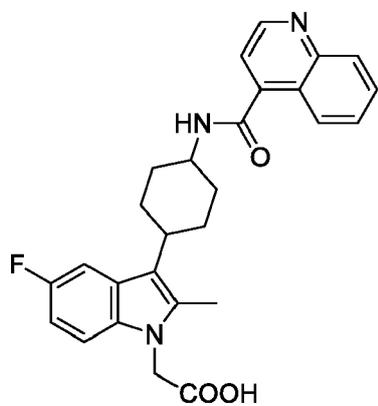
(20),



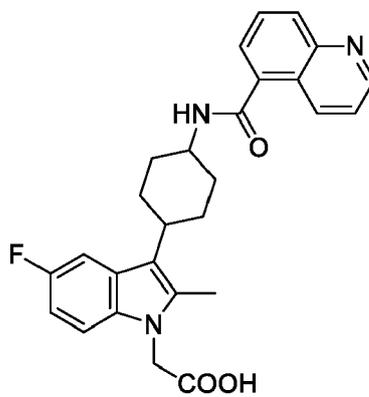
(21),



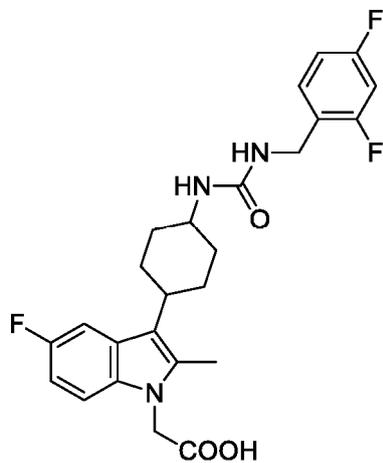
(22),



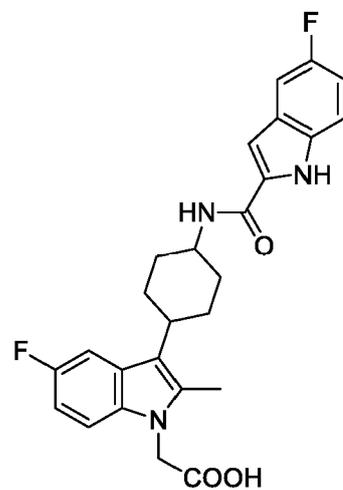
(23),



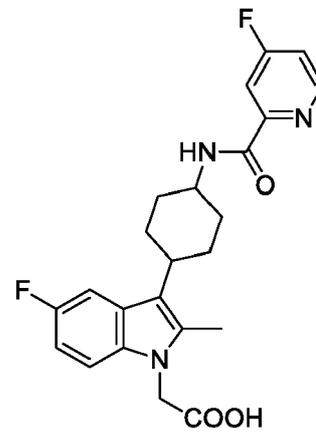
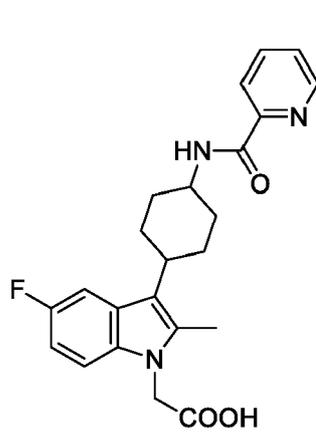
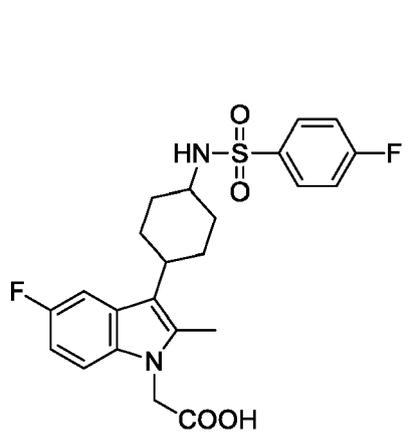
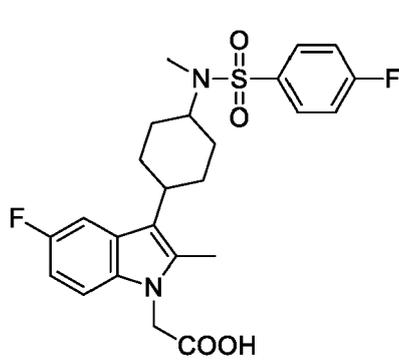
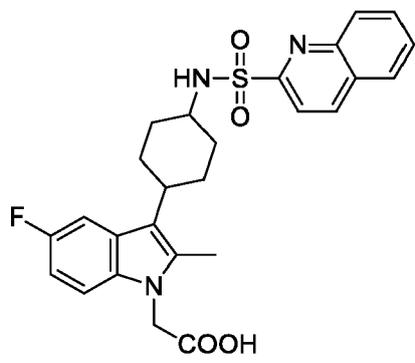
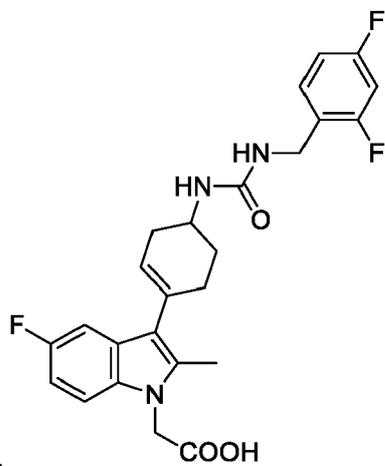
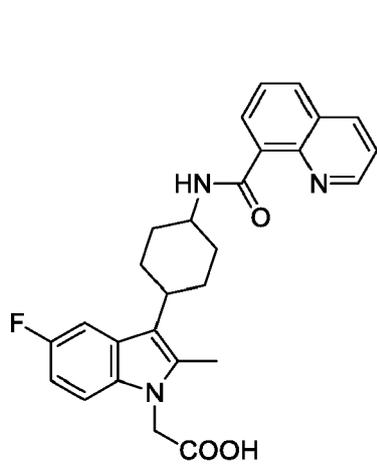
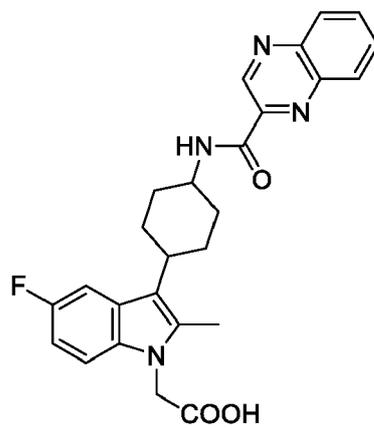
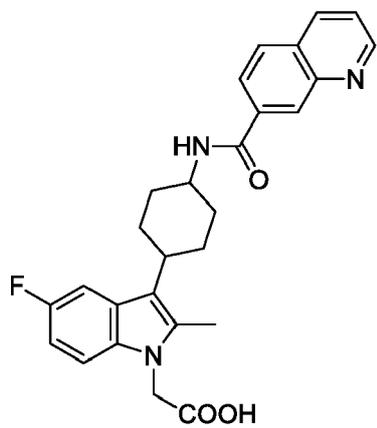
(24),

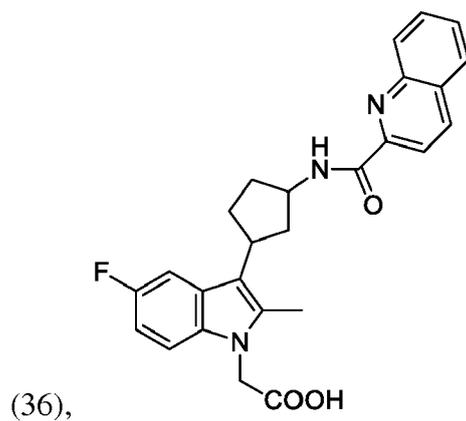
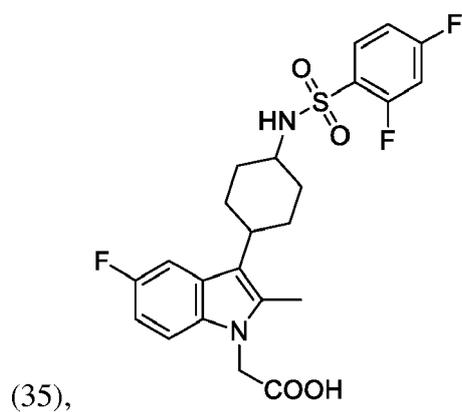


(25),

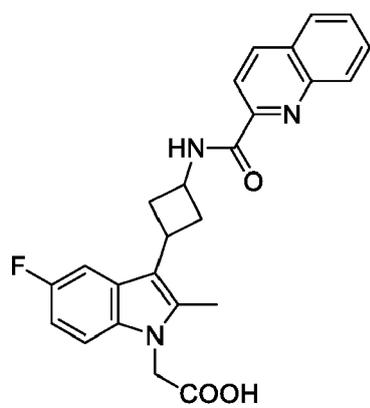


(26),

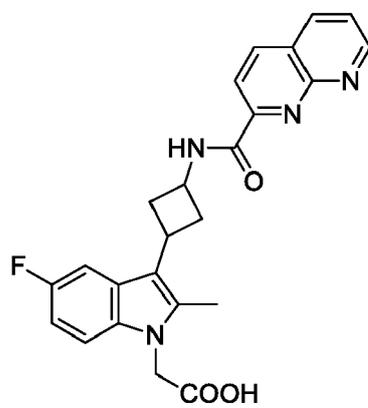




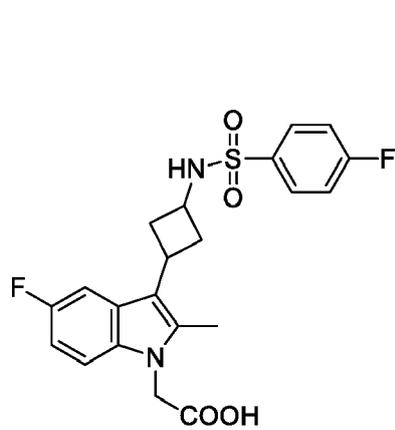
(37),



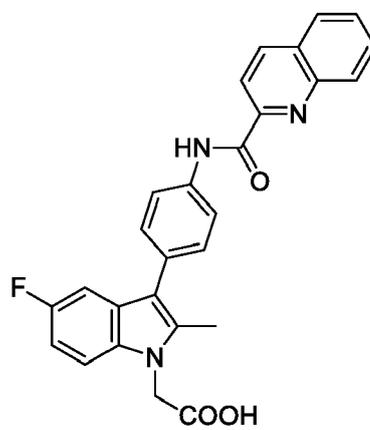
(38),



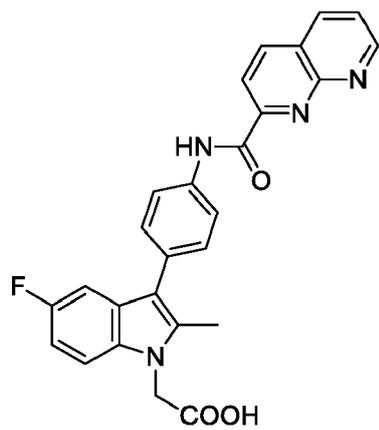
(39),



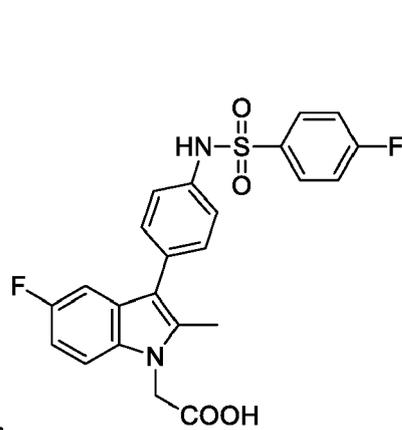
(40),



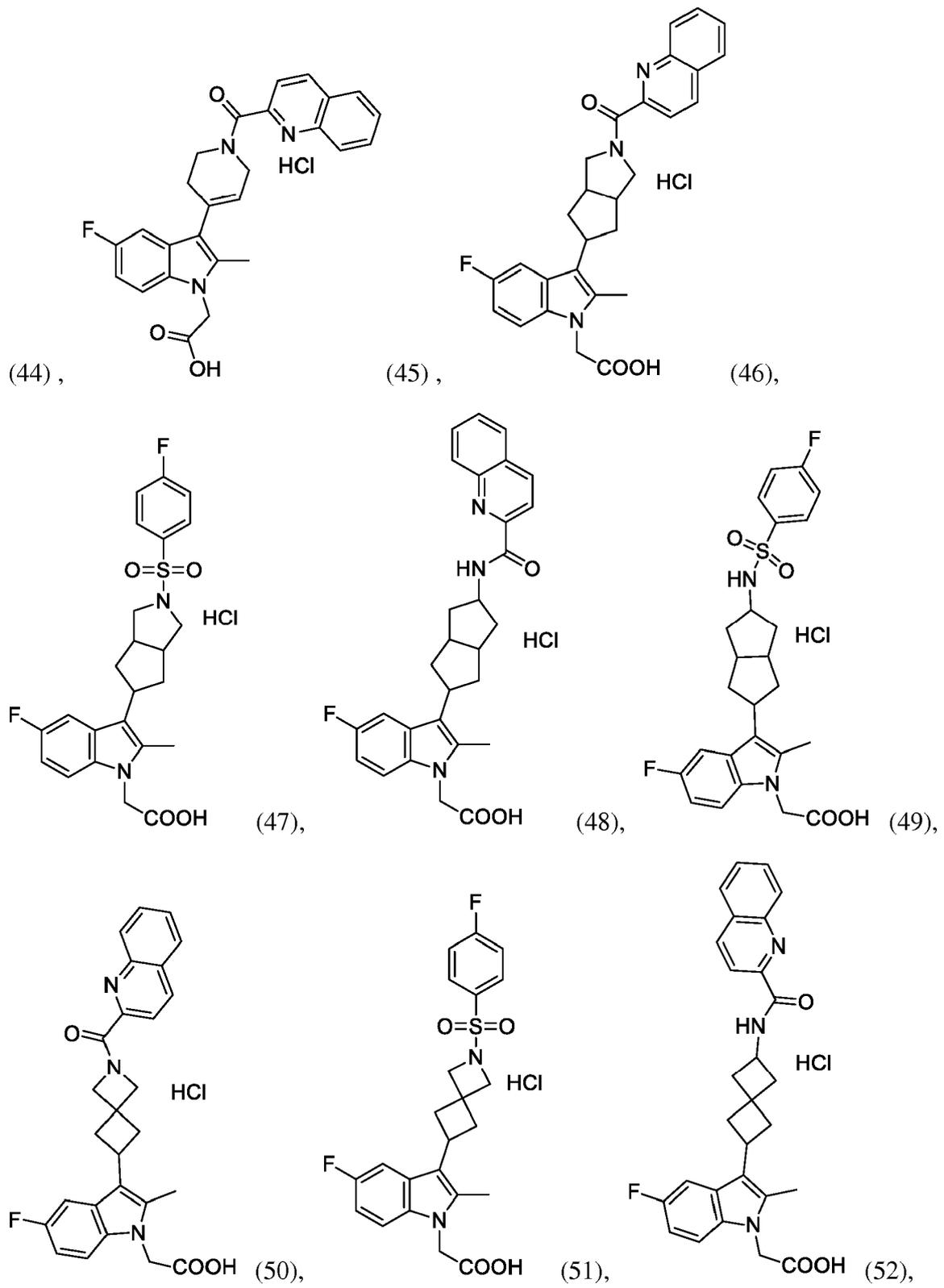
(41),

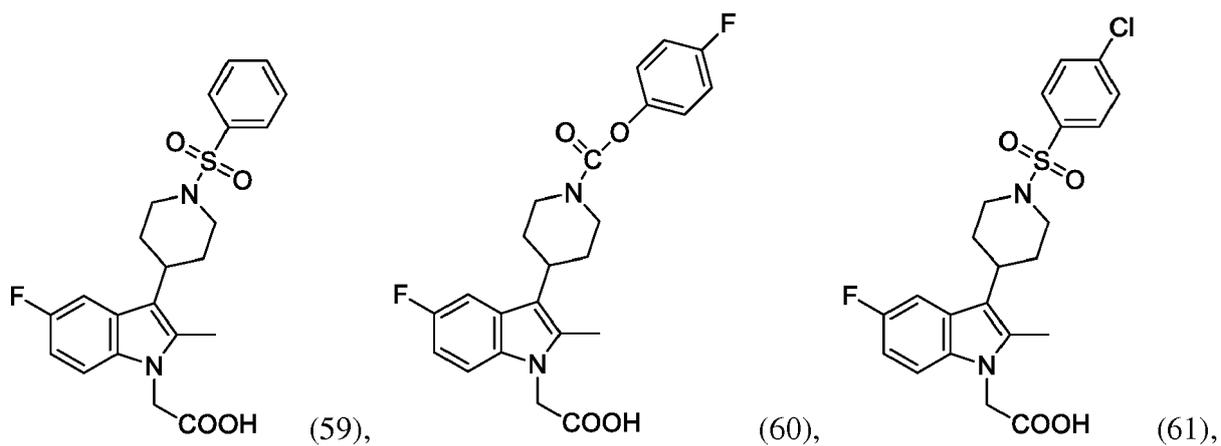
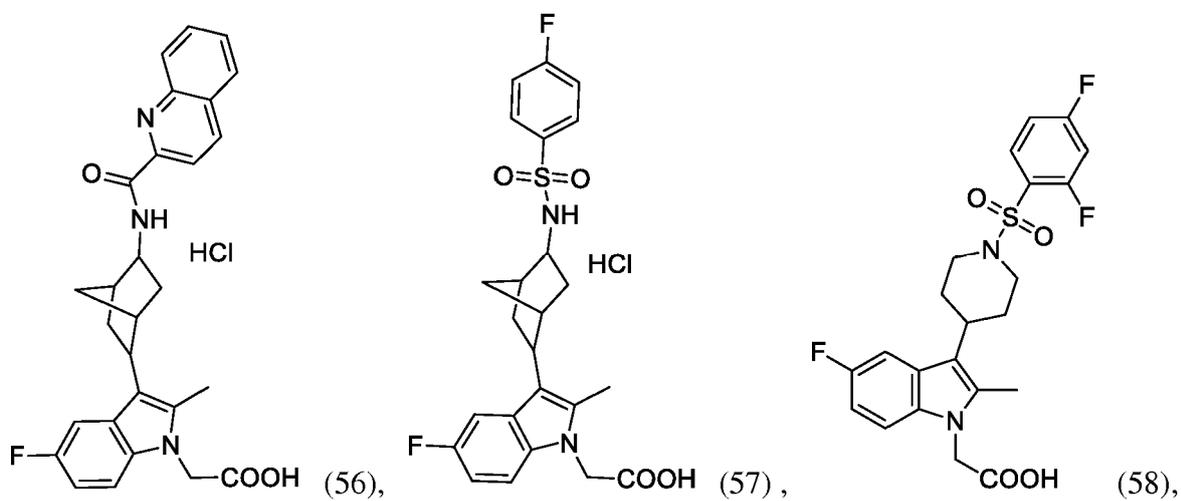
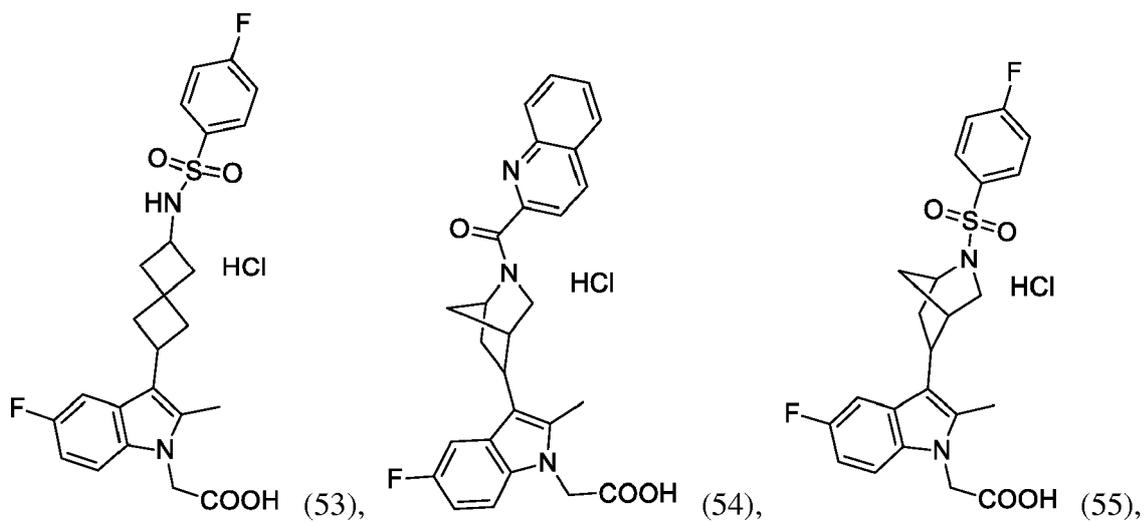


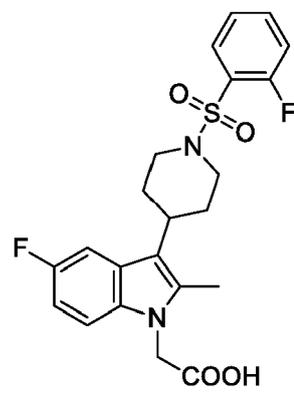
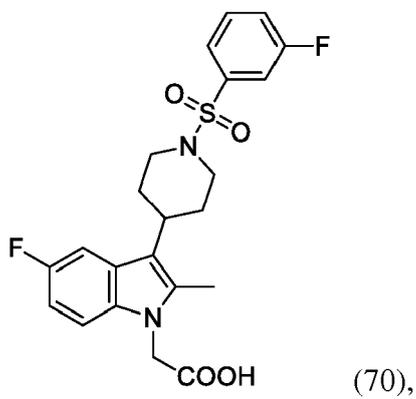
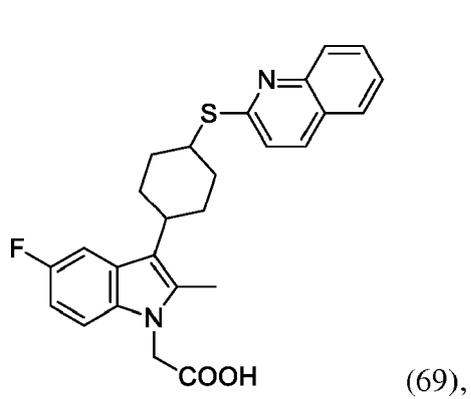
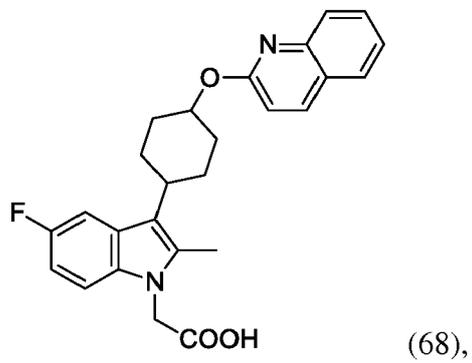
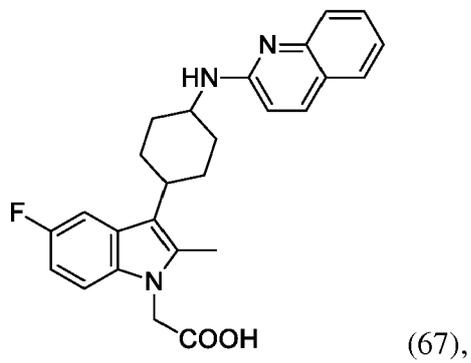
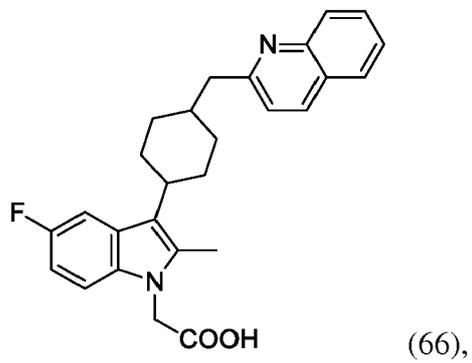
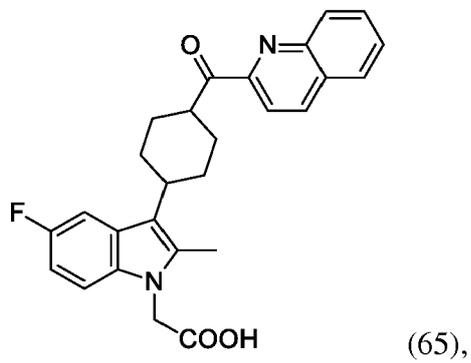
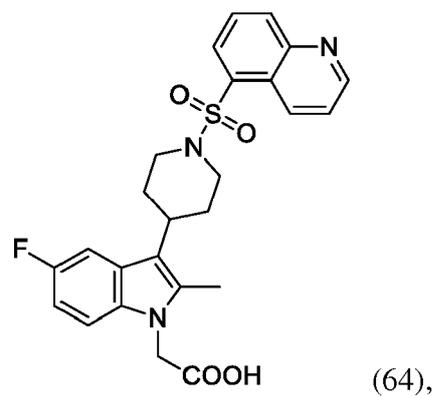
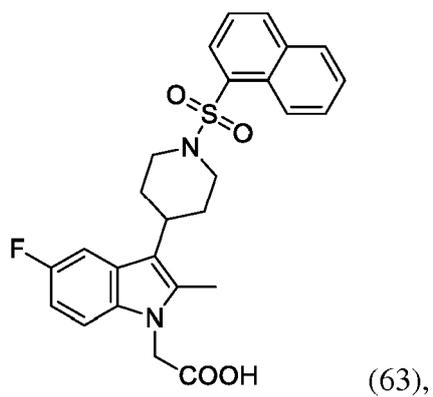
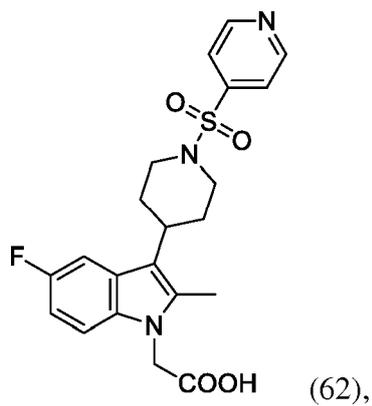
(42),

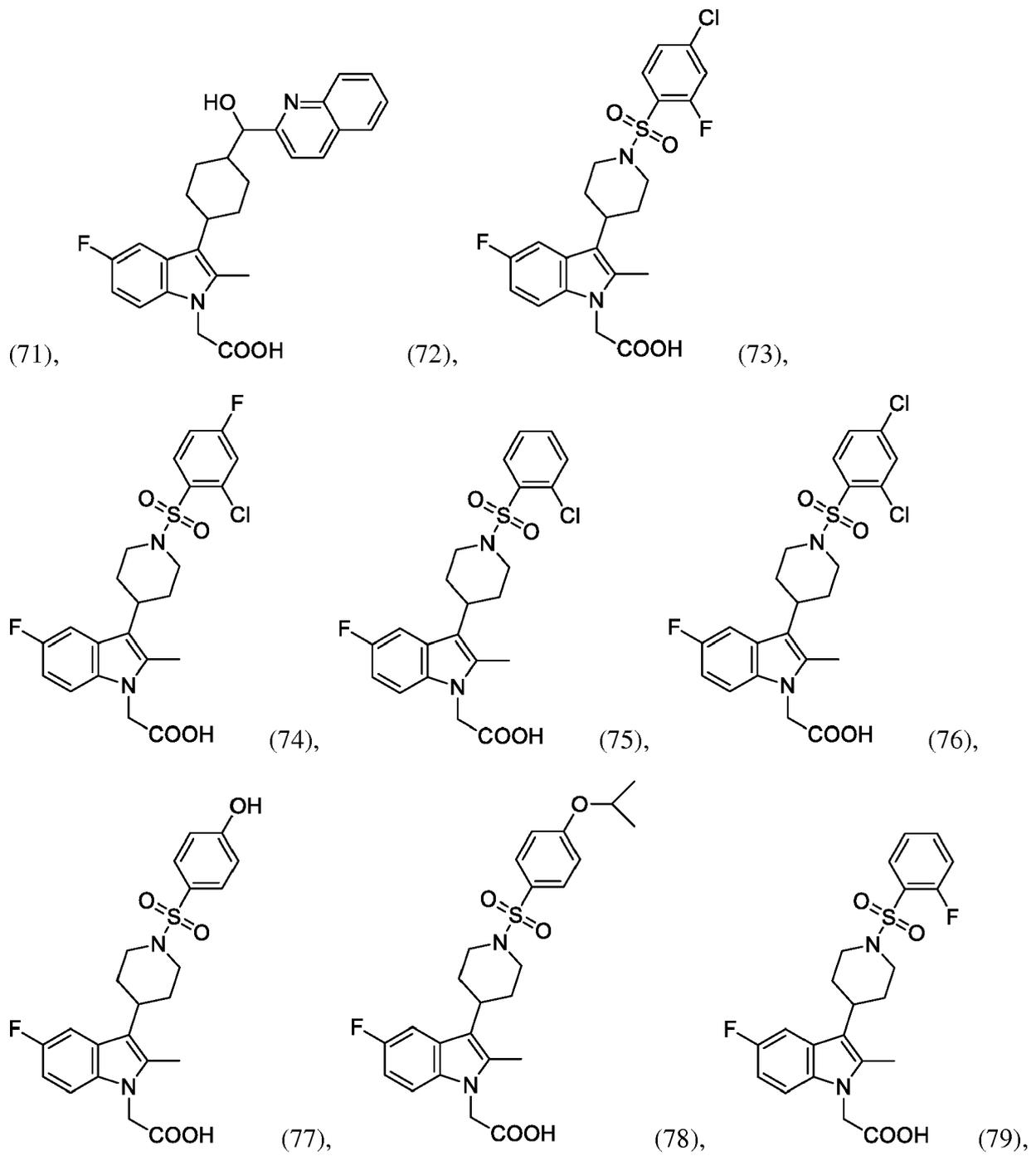


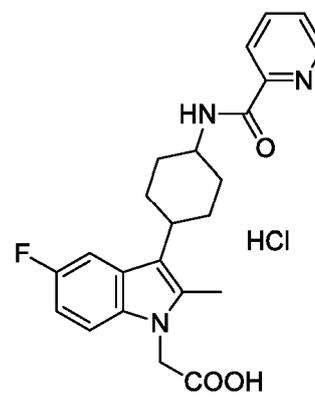
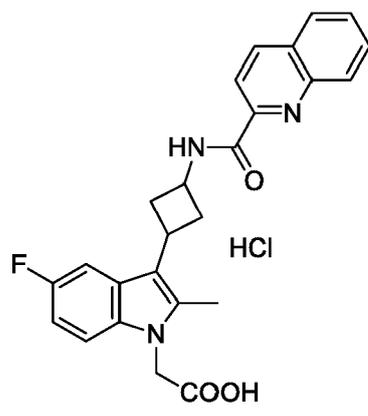
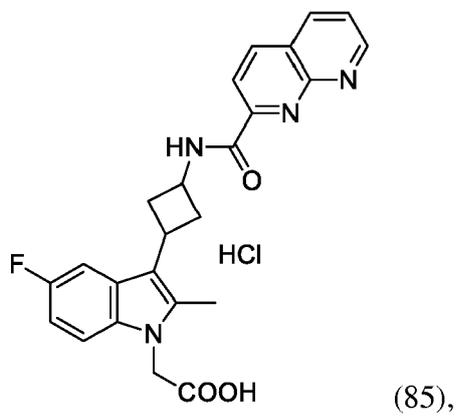
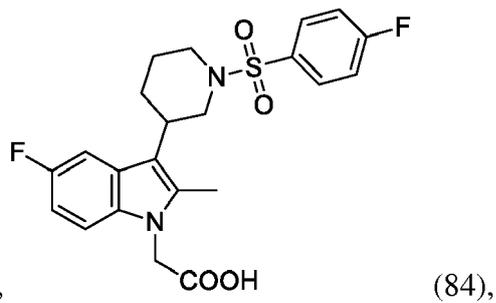
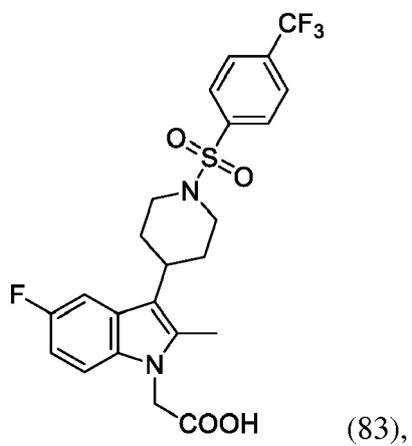
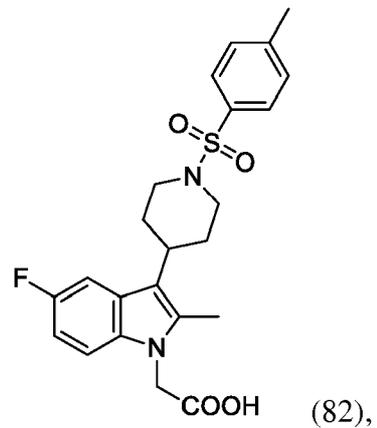
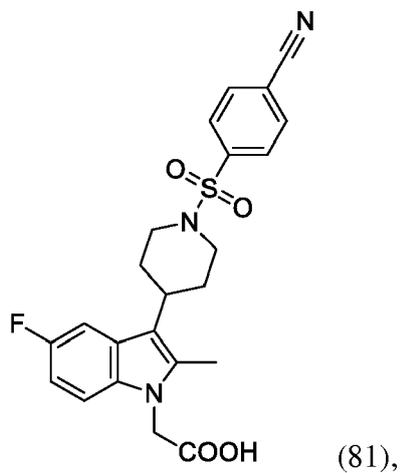
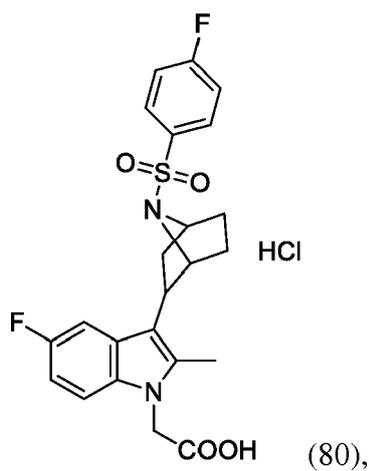
(43),

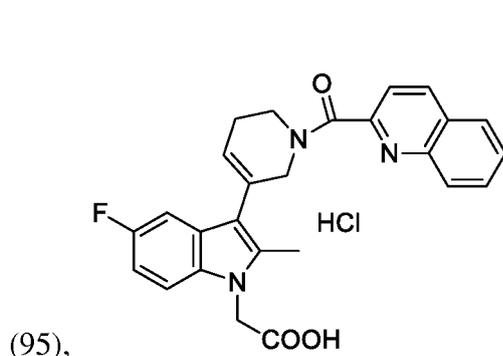
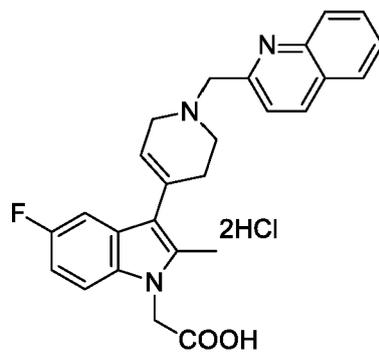
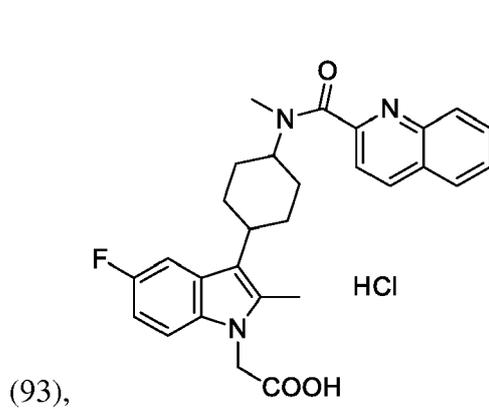
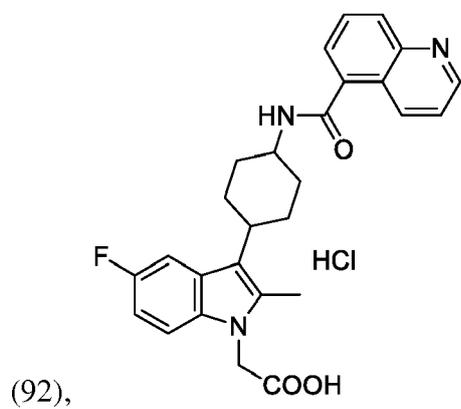
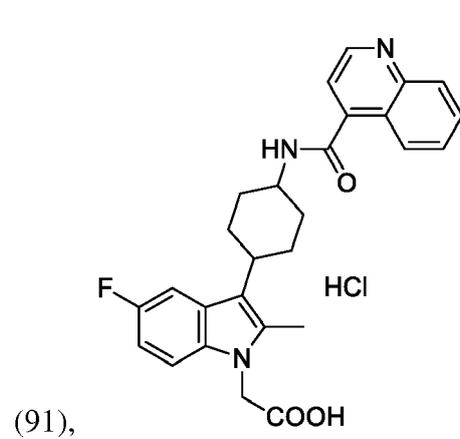
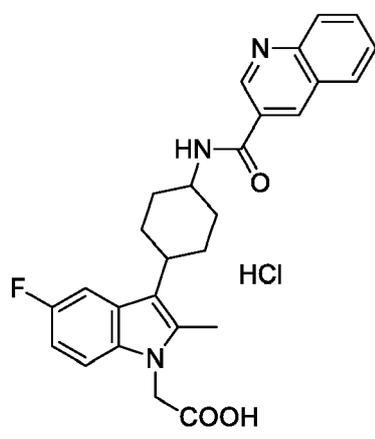
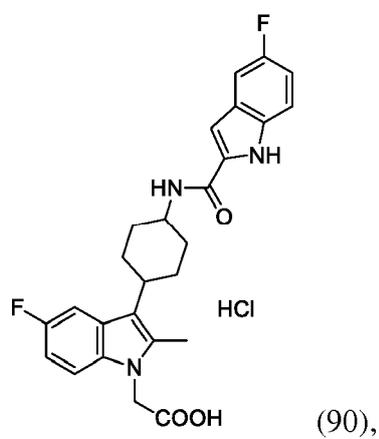
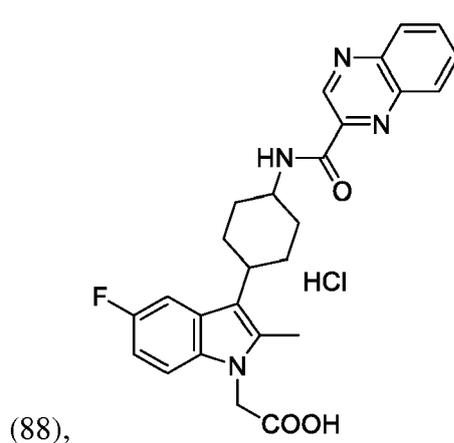
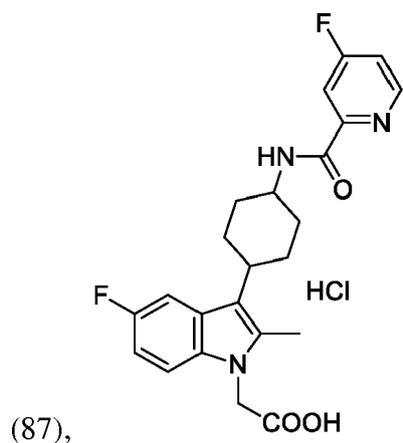


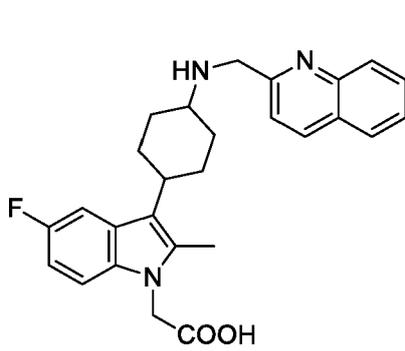




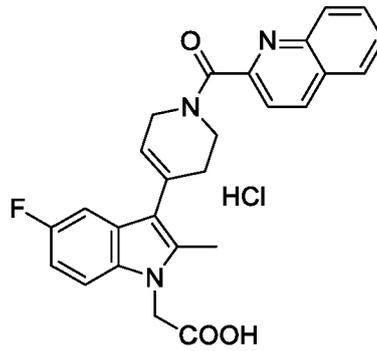




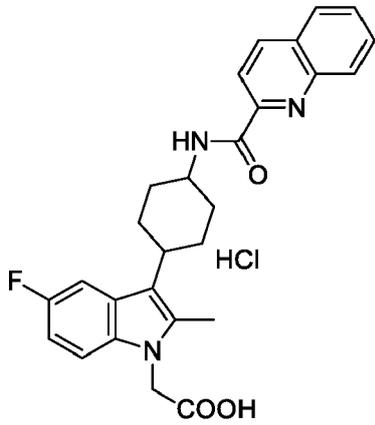




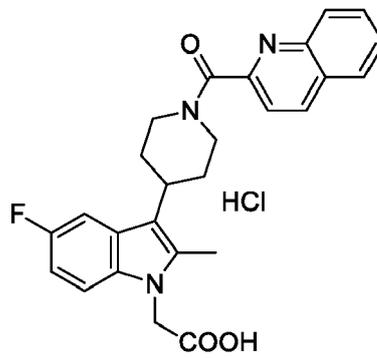
(97),



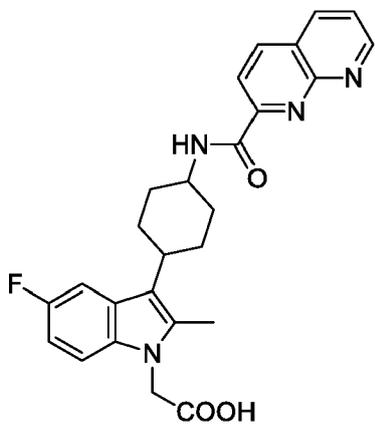
(98),



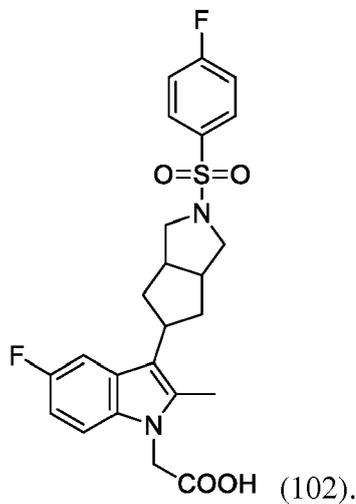
(99),



(100),



(101) o

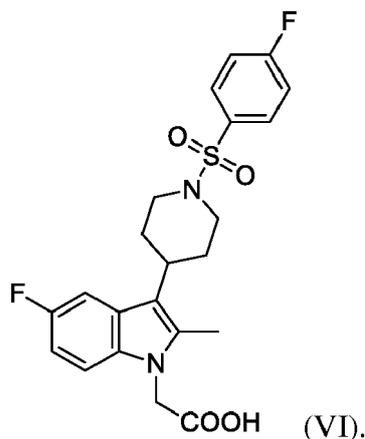


(102).

5

10

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una forma cristalina del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-yl)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI), en la que la forma cristalina es la forma cristalina I, la forma cristalina II, la forma cristalina III, la forma cristalina IV, la forma cristalina V o la forma cristalina VI,



5 En algunas realizaciones, la forma cristalina I del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 13,20°, 15,46°, 17,24°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 23,84° y 28,39°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

10 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 8,56°, 12,77°, 13,20°, 15,46°, 17,24°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 22,98°, 23,84°, 26,18°, 27,54°, 28,39°, 29,87°, 30,57° y 30,98°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

15 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 7,69°, 8,56°, 9,72°, 10,57°, 12,77°, 13,20°, 13,66°, 14,05°, 15,46°, 15,80°, 16,09°, 16,87°, 17,24°, 17,79°, 18,16°, 18,53°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 20,19°, 20,69°, 20,91°, 21,84°, 22,62°, 22,98°, 23,31°, 23,84°, 24,47°, 25,51°, 25,75°, 26,18°, 26,65°, 27,54°, 28,11°, 28,39°, 28,68°, 28,99°, 29,27°, 29,56°, 29,87°, 30,57°, 30,98°, 31,25°, 32,14°, 32,69°, 32,90°, 33,72°, 34,23° y 34,76°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

20 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 1.

En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a $123,99^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y $217,23^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

25 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 2.

30 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene una razón de pérdida de peso del 3,991%, en análisis termogravimétrico, que muestra que la forma cristalina I es ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético monohidratado.

En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 3.

35 En algunas realizaciones, la forma cristalina I tiene un perfil de DVS sustancialmente igual que el mostrado en la figura 19.

40 En algunas realizaciones, la forma cristalina II del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 15,96°, 16,85°, 17,97°, 20,77°, 24,07°, 24,64° y 28,99°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

45 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 15,96°, 16,85°, 17,97°, 18,41°, 20,77°, 22,84°, 24,07°, 24,64°, 25,81°, 28,99° y 29,77°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

50 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 7,94°, 10,52°, 10,95°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 14,79°, 15,96°, 16,85°, 17,68°, 17,97°, 18,41°, 19,28°, 19,96°, 20,63°, 20,77°, 21,20°, 22,02°, 22,84°, 23,28°, 24,07°, 24,64°, 24,99°, 25,81°, 26,43°, 26,69°, 26,98°, 27,41°, 27,93°, 28,48°, 28,99°, 29,77°, 30,95°, 31,74°, 32,21°, 33,17°, 34,14°, 34,53°, 35,24°, 36,30°, 37,19°, 38,61° y 39,57°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 4.

- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a $142,11^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y $215,90^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 5.

- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene una razón de pérdida de peso del 9,054% en el proceso de desolvatación medida mediante análisis termogravimétrico en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 180°C , perdiendo etanol (el valor teórico de una razón de pérdida de peso en el proceso de desolvatación del solvato 1:1 es del 9,36%). Los resultados de DSC indicaron que la forma cristalina II pueden transferirse a la forma cristalina VII en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 155°C hasta aproximadamente 170°C , y la forma cristalina VII puede fundirse a una temperatura entre 210°C y 220°C . Esto significa que la forma cristalina II es monoetanolato del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético.

- 20 En algunas realizaciones, la forma cristalina II tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 6.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $15,67^{\circ}$, $16,20^{\circ}$, $18,28^{\circ}$, $20,02^{\circ}$, $20,89^{\circ}$, $23,28^{\circ}$ y $24,62^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $13,33^{\circ}$, $15,67^{\circ}$, $16,20^{\circ}$, $17,44^{\circ}$, $18,28^{\circ}$, $20,02^{\circ}$, $20,89^{\circ}$, $23,28^{\circ}$, $24,62^{\circ}$ y $26,95^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,77^{\circ}$, $7,79^{\circ}$, $10,51^{\circ}$, $12,00^{\circ}$, $12,76^{\circ}$, $13,33^{\circ}$, $13,94^{\circ}$, $15,67^{\circ}$, $16,20^{\circ}$, $16,85^{\circ}$, $17,44^{\circ}$, $18,28^{\circ}$, $19,06^{\circ}$, $19,65^{\circ}$, $20,02^{\circ}$, $20,89^{\circ}$, $21,16^{\circ}$, $22,79^{\circ}$, $23,07^{\circ}$, $23,28^{\circ}$, $23,92^{\circ}$, $24,62^{\circ}$, $25,31^{\circ}$, $26,39^{\circ}$, $26,95^{\circ}$, $27,26^{\circ}$, $27,55^{\circ}$, $28,14^{\circ}$, $29,23^{\circ}$, $29,82^{\circ}$, $30,85^{\circ}$, $31,66^{\circ}$, $32,04^{\circ}$, $33,45^{\circ}$, $34,10^{\circ}$, $35,13^{\circ}$, $35,64^{\circ}$, $36,51^{\circ}$, $37,19^{\circ}$ y $37,97^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 7.

- 40 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a $152,50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 8.

45 En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene una razón de pérdida de peso del 13,56% en el proceso de desolvatación y descomposición medida mediante análisis termogravimétrico en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 165°C , perdiendo *N,N*-dimetilformamida (el valor teórico de una razón de pérdida de peso en el proceso de desolvatación y descomposición del solvato 1:1 es del 14,01%). Esto significa que la forma cristalina III es mono-*N,N*-dimetilformamida del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético.

En algunas realizaciones, la forma cristalina III tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 9.

55 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $16,09^{\circ}$, $18,19^{\circ}$, $20,57^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $24,11^{\circ}$, $24,82^{\circ}$ y $25,93^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.

60 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $13,24^{\circ}$, $16,09^{\circ}$, $16,83^{\circ}$, $18,19^{\circ}$, $20,57^{\circ}$, $20,98^{\circ}$, $24,11^{\circ}$, $24,82^{\circ}$, $25,93^{\circ}$, $26,30^{\circ}$ y $28,46^{\circ}$, donde el margen de error es $\pm 0,2^{\circ}$.

65 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $6,11^{\circ}$, $8,05^{\circ}$, $10,54^{\circ}$, $10,87^{\circ}$, $12,16^{\circ}$, $13,24^{\circ}$, $14,13^{\circ}$, $15,12^{\circ}$, $16,09^{\circ}$,

16,83°, 17,42°, 18,19°, 18,93°, 19,72°, 19,98°, 20,57°, 20,98°, 21,76°, 23,10°, 23,68°, 24,11°, 24,43°, 24,82°, 25,93°, 26,30°, 26,60°, 26,85°, 27,27°, 27,52°, 27,96°, 28,46°, 29,01°, 29,29°, 30,04°, 30,94°, 31,69°, 32,43°, 33,12°, 34,18°, 34,72°, 35,49°, 35,89°, 36,37°, 36,99°, 37,41°, 37,97° y 38,70°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

5 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 10.

En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a $185,0^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

10 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 11.

15 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene una razón de pérdida de peso del 16,09% en el proceso de desolvatación y descomposición medida mediante análisis termogravimétrico en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 215°C , perdiendo dimetilsulfóxido (el valor teórico de una razón de pérdida de peso en el proceso de desolvatación y descomposición del solvato 1:1 es del 14,84%). Esto significa que la forma cristalina IV es mono-dimetilsulfóxido del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético.

20 En algunas realizaciones, la forma cristalina IV tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 12.

25 En algunas realizaciones, la forma cristalina V del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^\circ$, $12,86^\circ$, $15,68^\circ$, $17,69^\circ$, $20,50^\circ$, $23,60^\circ$ y $24,17^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

30 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^\circ$, $11,91^\circ$, $12,86^\circ$, $15,68^\circ$, $17,69^\circ$, $20,17^\circ$, $20,50^\circ$, $23,60^\circ$, $24,17^\circ$ y $25,31^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

35 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^\circ$, $7,83^\circ$, $10,51^\circ$, $11,91^\circ$, $12,86^\circ$, $13,81^\circ$, $15,68^\circ$, $16,49^\circ$, $17,26^\circ$, $17,69^\circ$, $18,15^\circ$, $19,52^\circ$, $20,17^\circ$, $20,50^\circ$, $20,79^\circ$, $22,39^\circ$, $22,81^\circ$, $23,60^\circ$, $24,17^\circ$, $24,49^\circ$, $25,31^\circ$, $25,88^\circ$, $26,82^\circ$, $27,40^\circ$, $27,83^\circ$, $28,28^\circ$, $28,70^\circ$, $29,19^\circ$, $30,18^\circ$, $30,60^\circ$, $30,97^\circ$, $31,58^\circ$, $32,36^\circ$, $33,69^\circ$, $34,42^\circ$, $35,03^\circ$, $36,52^\circ$ y $37,29^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

40 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 13.

En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a $159,91^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y $216,52^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$.

45 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 14.

50 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene una razón de pérdida de peso del 14,31% en el proceso de desolvatación y descomposición medida mediante análisis termogravimétrico en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 110°C hasta aproximadamente 215°C , perdiendo *t*-butanol (el valor teórico de una razón de pérdida de peso en el proceso de desolvatación y descomposición del solvato 1:1 es del 14,18%). Esto significa que la forma cristalina V es mono-*t*-butanolato del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético.

55 En algunas realizaciones, la forma cristalina V tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 15.

60 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (fórmula VI) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^\circ$, $12,83^\circ$, $13,20^\circ$, $15,72^\circ$, $17,63^\circ$, $23,62^\circ$ y $28,94^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^\circ$, $11,96^\circ$, $12,83^\circ$, $13,20^\circ$, $15,72^\circ$, $17,63^\circ$, $23,62^\circ$, $24,20^\circ$, $24,46^\circ$ y $28,94^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

65 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que

comprende picos expresados en grados 2 θ a 5,84°, 7,83°, 11,96°, 12,83°, 13,20°, 13,76°, 15,72°, 16,49°, 17,63°, 18,30°, 18,87°, 19,55°, 20,43°, 20,74°, 20,98°, 22,67°, 23,03°, 23,62°, 24,20°, 24,46°, 25,18°, 25,88°, 26,62°, 27,17°, 27,47°, 27,84°, 28,36°, 28,94°, 30,12°, 30,41°, 30,79°, 31,52°, 31,80°, 32,70°, 34,33°, 36,11° y 36,62°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.

5 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) sustancialmente igual que el mostrado en la figura 16.

10 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende picos endotérmicos a 153,83°C \pm 3°C y 216,70°C \pm 3°C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la figura 17.

15 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene una razón de pérdida de peso del 13,07% en el proceso de desolvatación y descomposición medida mediante análisis termogravimétrico en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 100°C hasta aproximadamente 220°C, perdiendo isopropanol (el valor teórico de una razón de pérdida de peso en el proceso de desolvatación y descomposición del solvato 1:1 es del 11,82%). Esto significa que la forma cristalina III es mono-isopropanolato del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético.

20 En algunas realizaciones, la forma cristalina VI tiene un diagrama de TGA sustancialmente igual que el mostrado en la figura 18.

25 Se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado en el presente documento.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica divulgada en el presente documento comprende además al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más de otros agentes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por PGD₂ en el receptor CRTH2.

35 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, el otro agente activo es un inhibidor de TNF- α , un inhibidor de COX-1/COX-2, un inhibidor de COX-2, un glucocorticoide, un anticuerpo inactivado para interleucina, un regulador para receptores del factor quimiotáctico, un antagonista para el receptor H1 de histamina/antihistamina, antagonistas del receptor D4 de leucotrienos, un antagonista de LTD4, un antagonista de VLA-4, un análogo de corticosteroides, teofilina, un inhibidor biosintético de leucotrienos, un inhibidor de epoxidasa-2, un analgésico opioideo, un anticoagulante, un agente β -bloqueante, un agonista β -adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un β 2-agonista, un corticosteroide, una antihistamina, un antagonista de leucotrienos, una terapia con anticuerpos anti-IgE, un agente antiinfeccioso, un agente antifúngico, un inmunosupresor, un antagonista de PGD₂ que actúa en otros receptores, un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4, un fármaco que modula la producción de citocinas, un fármaco que modula la actividad de citocinas IL-4 e IL-5 de Th2 o un inhibidor de 5-lipoxigenasa.

45 En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, en la que el otro agente activo es salmeterol, fluticasona, loratadina, montelukast, omalizumab, ácido fusídico, clotrimazol, tacrolimús, pimecrolimús, antagonista de DP, cilomilast, inhibidor de la enzima convertidora de TNF- α (TACE), anticuerpo monoclonal bloqueante o receptor soluble de IL-4 e IL-5 o zileutón.

50 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un uso del compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2.

55 La enfermedad mediada por PGD₂ en el receptor CRTH2 es asma, EPOC, asma alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, eccema de contacto, conjuntivitis, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis, enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis.

60 En algunas realizaciones del uso, en la que la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico u osteoartritis.

65 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un fármaco de combinación que comprende el compuesto y uno o más de otros agentes activos divulgados en el presente documento para su uso en la prevención, la gestión,

el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2 de manera simultánea, respectiva o sucesiva.

5 En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento usada para la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de enfermedades mediadas por PGD₂ en el receptor CRTH2.

10 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo en la preparación de un agente para el tratamiento de una enfermedad y un estado mediados por PGD₂ en el receptor CRTH2, en el que el agente también comprende el otro agente activo útil para el tratamiento de las mismas enfermedades y los mismos estados.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto que comprende un nuevo compuesto de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo y uno o más de los agentes enumerados anteriormente como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por la acción de PGD₂ en el receptor CRTH2.

20 A menos que se indique lo contrario, todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos, los tautómeros, los *N*-óxidos, los hidratos, los solvatos y las sales de los compuestos tal como se define en las reivindicaciones en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la invención. En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros componentes que comprenden una formulación y/o el mamífero que va a tratarse con la misma. Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de los compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos, y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos.

30 Si el compuesto divulgado en el presente documento es una base, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como acético ácido, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido málico, ácido 2-hidroxi propiónico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido glicólico y ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico y ácido galacturónico; un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico y ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico y ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico y ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; o la combinación de los mismos.

40 Si el compuesto divulgado en el presente documento es un ácido, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, amonio, sal de N⁺(R¹⁴)₄ o hidróxido de metal alcalinotérreo. Algunos ejemplos no limitativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina; amoniaco, tal como amina primaria, secundaria y terciaria, sal de N⁺(R¹⁴)₄, en la que R¹⁴ es H, alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio o litio, y que incluyen además, según sea apropiado, cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, arilsulfonato o sulfonato C₁₋₈.

50 Usos de los compuestos y las composiciones de la invención

En un aspecto de la invención, los nuevos compuestos de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos proporcionados en el presente documento se usan en medicina, especialmente en el tratamiento de enfermedades y estados mediados por PGD₂ en el receptor CRTH2.

55 Tal como se describió anteriormente, estas enfermedades y estados comprenden asma alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, eccema de contacto (incluyendo dermatitis de contacto), conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, EPOC, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por PGD₂, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como síndrome de hiper-IgE y lupus eritematoso sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, artritis psoriásica y osteoartritis.

65 Los compuestos de fórmula general (I) deben formularse de una manera apropiada dependiendo de las enfermedades o los estados que deben tratar

Por tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un nuevo compuesto de fórmula general (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo junto con un excipiente o portador farmacéutico. También pueden estar presentes otros materiales activos, según se consideren apropiados o aconsejables para la enfermedad o el estado que va a tratarse o prevenirse. El portador o, si está presente más de uno, cada uno de los portadores deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalada), tópica (incluyendo colirio, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia.

La vía de administración dependerá del estado que va a tratarse, sin embargo, las composiciones preferidas se formulan para administración oral, nasal, bronquial o tópica.

La composición puede prepararse poniendo en asociación el agente activo definido anteriormente con el portador. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el agente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. La invención se extiende a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende poner un nuevo compuesto de fórmula general (I)-(IIb) y las formas cristalinas del mismo en conjunto o asociación con un portador o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

Las formulaciones para administración oral en la presente invención pueden presentarse como: unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del agente activo; como polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o como un bolo, etc.

Para las composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), el término "portador aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes, por ejemplo, agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y portadores, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También pueden usarse agentes aromatizantes tales como aromatizante de menta, esencia de gaulteria o cereza. Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma de dosificación sea fácilmente identificable. Los comprimidos también pueden recubrirse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Un comprimido puede elaborarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada del agente activo en una forma que fluye libremente tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos obtenidos por moldeo pueden elaborarse mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en forma de polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden el agente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y colutorios que comprenden el agente activo en un portador líquido adecuado.

Para la aplicación tópica en la piel, los compuestos de fórmula general (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos pueden constituirse para dar una crema, una pomada, un gel, una disolución o suspensión, etc. Las formulaciones de crema o pomada que pueden usarse para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en libros de texto convencionales de productos farmacéuticos tales como la Farmacopea Británica.

Los compuestos de fórmula general (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos pueden usarse para el tratamiento del aparato respiratorio mediante la administración nasal, bronquial o bucal de, por ejemplo, aerosoles o pulverizadores que pueden dispersar el principio activo farmacológico en forma de polvo o en forma de gotas de una disolución o suspensión. Las composiciones farmacéuticas con propiedades de dispersión de polvo contienen normalmente, además del principio activo, un propelente líquido con un punto de ebullición por debajo de temperatura ambiente y, si se desea, adyuvantes, tales como tensioactivos no iónicos o aniónicos líquidos o sólidos y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas en las que el principio activo farmacológico está en disolución contienen, además de esto, un propelente adecuado y, además, si es necesario, un disolvente adicional y/o un estabilizante. En lugar del propelente, también puede usarse aire comprimido, siendo posible que esto se produzca según se requiera por medio

de un dispositivo de compresión y expansión adecuado.

Las formulaciones parenterales serán generalmente estériles.

5 Normalmente, la dosis del compuesto será de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, para mantener la concentración de fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir PGD₂ en el receptor CRTH2. La cantidad precisa de un compuesto de fórmula general (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo que es terapéuticamente eficaz, y la vía por la cual se administra mejor tal compuesto, se determinan fácilmente por un experto habitual en la técnica comparando la concentración sanguínea del agente con respecto a la concentración requerida para tener un efecto terapéutico.

10 Normalmente, una dosificación terapéuticamente eficaz debe producir una concentración en suero de principio activo de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas deben proporcionar normalmente una dosificación de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proporcionar desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg y, en determinadas realizaciones, desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 250 mg o desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 100 mg del principio activo esencial o una combinación de principios esenciales por forma unitaria de dosificación. En determinadas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proporcionar aproximadamente 1 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg o 2000 mg del principio activo esencial. En determinadas realizaciones, las formas unitarias de dosificación farmacéutica se preparan para proporcionar aproximadamente 50 mg del principio activo esencial.

25 El principio activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración precisas del tratamiento es una función de la enfermedad que va a tratarse y puede determinarse de manera empírica usando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad del estado que va a mejorarse. También se entiende que para cualquier sujeto particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

35 Tal como se describe en el presente documento, una "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente. Los compuestos y las composiciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad del trastorno o la enfermedad. La cantidad exacta requerida variará entre sujetos, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular y su modo de administración. Un compuesto o una composición también pueden administrarse con uno o más de otros agentes terapéuticos, tal como se comentó anteriormente.

45 Los compuestos de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas de los mismos pueden usarse en combinación con uno o más agentes activos que son útiles en el tratamiento de las enfermedades y los estados enumerados anteriormente, aunque estos agentes activos no son necesariamente inhibidores de PGD₂ en el receptor CRTH2. Por tanto, la composición farmacéutica descrita anteriormente puede contener adicionalmente uno o más de estos agentes activos.

50 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo en la preparación de un agente para el tratamiento de una enfermedad y un estado mediado por PGD₂ en el receptor CRTH2, en el que el agente también comprende un agente activo adicional útiles para el tratamiento de las mismas enfermedades y los mismos estados. Estos agentes activos adicionales que pueden tener un modo de acción completamente diferente incluyen terapias existentes para enfermedades alérgicas y otras enfermedades inflamatorias, incluyendo: β₂-agonistas tales como salmeterol; corticosteroides tales como fluticasona; antihistaminas tales como loratadina; antagonistas de leucotrienos tales como montelukast; terapias con anticuerpos anti-IgE tales como omalizumab; agentes antiinfecciosos tales como ácido fusídico (particularmente para el tratamiento de dermatitis atópica); agentes antifúngicos tales como clotrimazol (particularmente para el tratamiento de dermatitis atópica); inmunosupresores tales como tacrolímús y particularmente pimecrolímús en el caso de enfermedad inflamatoria de la piel.

60 Los antagonistas de CRTH2 también pueden combinarse con terapias que están en desarrollo para indicaciones inflamatorias, incluyendo: otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores, tales como antagonistas de DP; inhibidores de fosfodiesterasa tipo 4 tales como cilonilast; fármacos que modulan la producción de citocinas tales como inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE); fármacos que modulan la actividad de citocinas IL-4 e IL-5 de Th2 tales como anticuerpos monoclonales bloqueantes y receptores solubles; agonistas de PPAR-γ tales como rosiglitazona; inhibidores de 5-lipoxigenasa tales como zileuton.

65 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto que comprende un nuevo compuesto de fórmula

(I)-(IIc) y una forma cristalina y uno o más de los agentes enumerados anteriormente como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por la acción de PGD₂ en el receptor CRTH2.

5 La presente solicitud proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (I)-(IIc) y las formas cristalinas del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un estereoisómero del mismo y uno o más principios terapéuticamente activos seleccionados de inhibidores de TNF- α , inhibidores de COX-1/COX-2, inhibidores de COX-2, glucocorticoides, anticuerpos inactivados para interleucina, reguladores para receptores del factor quimiotáctico, antagonistas para el receptor H1 de histamina/antihistamina, antagonistas de leucotrienos, antagonistas de LTD4, antagonistas de VLA-4, corticosteroides, análogos de corticosteroides, β 2-agonistas, teofilina, inhibidores biosintéticos de leucotrienos, inhibidor de epoxidasa-2, inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV, analgésicos opioideos, anticoagulantes, agentes β -bloqueantes, agonistas β -adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de HMG-CoA reductasa.

10
15 La "composición" descrita en el presente documento se refiere a cualquier producto producido mediante conjugación o polimerización inerte de los componentes activos y los portadores constituyentes, o a partir de la descomposición de uno o más componentes, o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más componentes en la composición farmacéutica. Por tanto, la composición farmacéutica de la presente solicitud incluye cualquier composición preparada mezclando el compuesto de fórmula (I)-(IIc) y una forma cristalina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de los portadores sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio o ácido esteárico. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva o agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir material de retardo de tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

25 En otro aspecto, algunos ejemplos no limitativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiador de iones; aluminio; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteína sérica tal como albúmina sérica humana; sustancia tamponante tal como fosfato; glicina; ácido sórbico; sorbato de potasio; mezcla de glicéridos parciales de ácido graso vegetal saturado; agua; electrolito tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato de potasio; sal tal como cloruro de sodio y sal de zinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilato; cera; polímero de bloque de polietileno-polioxiopropileno; lanolina; azúcar tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidón tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y su derivado tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; maltosa; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceite tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicol tal como propilenglicol y polietilenglicol; éster tal como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agente tamponante tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disolución de tampón fosfato, así como otro lubricante compatible no tóxico tal como laurilosulfato de sodio y estearato de magnesio, agente colorante, agente de liberación, agente de recubrimiento, edulcorante, aromatizante y agente perfumante, conservante y antioxidante.

45 **Descripción de las figuras**

La figura 1 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina I del compuesto de fórmula VI.

50 La figura 2 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina I del compuesto de fórmula VI.

La figura 3 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina I del compuesto de fórmula VI.

55 La figura 4 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina II del compuesto de fórmula VI.

60 La figura 5 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina II del compuesto de fórmula VI.

La figura 6 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina II del compuesto de fórmula VI.

65 La figura 7 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina III del compuesto de fórmula VI.

La figura 8 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina III del compuesto de fórmula VI.

5 La figura 9 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina III del compuesto de fórmula VI.

La figura 10 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina IV del compuesto de fórmula VI.

10 La figura 11 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina IV del compuesto de fórmula VI.

15 La figura 12 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina IV del compuesto de fórmula VI.

La figura 13 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina V del compuesto de fórmula VI.

20 La figura 14 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina V del compuesto de fórmula VI.

La figura 15 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina V del compuesto de fórmula VI.

25 La figura 16 proporciona un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula VI.

30 La figura 17 proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula VI.

La figura 18 proporciona un diagrama de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula VI.

35 La figura 19 proporciona un perfil de sorción dinámica de vapor (DVS) de la forma I del compuesto de fórmula VI.

Procedimientos de síntesis general

40 Generalmente, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse mediante métodos descritos en el presente documento, en los que los sustituyentes son tal como se definen para la fórmula (I) anterior, excepto cuando se indique adicionalmente. Los siguientes ejemplos y esquemas no limitativos se presentan para ejemplificar adicionalmente la invención.

45 Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios de otros compuestos divulgados en el presente documento, y los métodos alternativos para preparar los compuestos divulgados en el presente documento se consideran dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo adecuadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

55 El método de análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la presente invención comprende registrar un diagrama de difracción de rayos X de polvo en un difractómetro de rayos X Empyrean de PANalytical usando radiación Cu-K α (45 KV, 40 mA). Se prepara una capa delgada de la muestra de polvo en la oblea de silicio monocristalino, y se usa un centrifugador de muestra. El intervalo angular se extiende de desde 3° hasta 40° en 2 θ con un tamaño de paso de 0,0168° en 2 θ . Los datos se recogen mediante el software Data Collector y se procesan mediante el software HighScore Plus, leídos por el software Data Viewer.

60 Calorimetría diferencial de barrido (DSC): el termograma de calorimetría diferencial de barrido se registra en un instrumento TA Q2000 con un controlador de termoanálisis. Los datos se recogen y analizan mediante el software Thermal Solutions de TA Instruments. Se pesan con precisión aproximadamente 1-5 mg de muestra en bandejas especiales de aluminio con tapa. La velocidad de barrido es de 10°C/minuto y la muestra se calienta desde temperatura ambiental hasta 250°C. Durante el experimento, la sala de DSC se purgó con nitrógeno seco.

65

Análisis termogravimétrico (TGA): la curva termogravimétrica se registra en un instrumento TA Q500 con un controlador de termoanálisis. Los datos se recogen y analizan mediante el software Thermal Solutions de TA Instruments. Se pesan con precisión aproximadamente 10 mg de muestra en bandejas de muestra de platino. La velocidad de barrido es de 10°C/minuto y la muestra se calienta desde temperatura ambiental hasta 300°C. Durante el experimento, la cámara del horno para TGA se purgó con nitrógeno seco.

La solubilidad del compuesto divulgado en el presente documento se mide mediante cromatografía de líquidos de alta resolución en un instrumento Agilent 1200 con detector VWD. El modelo de columna cromatográfica es Waters Xbridge-C18 (4,6 × 150 mm, 5 μm), la longitud de onda de detección es de 250 nm, la velocidad de flujo es de 1,0 ml/min, la temperatura de la columna es de 35°C, la fase móvil es acetonitrilo-agua (V/V = 40/60).

La higroscopicidad divulgada en el presente documento se detecta en un analizador dinámico de absorción de vapor y gas DVS INT-Std (England Surface Measurement Systems Company) en un intervalo de humedad de desde el 0% hasta el 95%, la velocidad de flujo de aire es de 200 ml/min, la temperatura es de 25°C, y se proporciona un punto de prueba por aumento del 5% de humedad.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los disolventes comunes se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd, Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

Se obtuvieron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter sometiendo a reflujo el disolvente con sodio. Se obtuvieron CHCl₃ y CH₂Cl₂ anhidro sometiendo a reflujo el disolvente con CaH₂. Se trataron EtOAc, PE, hexano, DMAC y DMF con Na₂SO₄ anhidro antes de su uso.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se declare lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cristalería se secó al horno y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (malla de 300-400) se adquirió de Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron usando CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD o *d*₆-acetona como disolventes (notificados en ppm), y TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se notificaron las multiplicidades de pico, se usaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes) y dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dieron, se notificaron en hercios (Hz).

Los datos del espectro de masas (EM) de baja resolución se determinaron mediante un espectrómetro de CL-EM Agilent serie 6320 equipado con una bomba binaria G1312A y un TCC G1316A (la columna se hizo funcionar a 30°C). Se aplicaron el inyector automático G1329A y el detector DAD G1315B en el análisis, y se usó una fuente de ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Los datos del espectro de masas (EM) de baja resolución se determinaron mediante un espectrómetro de CL-EM Agilent serie 6120 equipado con una bomba cuaternaria G1311A y un TCC G1316A (la columna se hizo funcionar a 30°C). Se aplicaron el inyector automático G1329A y el detector DAD G1315D en el análisis, y se usó una fuente de ESI en el espectrómetro de CL-EM.

Ambos espectrómetros de CL-EM estaban equipados con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 5 μm. El volumen de inyección se decidió por la concentración de la muestra. La velocidad de flujo fue de 0,6 ml/min. Los picos de HPLC se registraron por longitud de onda UV-Vis a 210 nm y 254 nm. La fase móvil era ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (fase A) y ácido fórmico al 0,1% en agua ultrapura (fase B). Las condiciones de elución en gradiente se mostraron en la tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (min)	A (CH ₃ CN, HCOOH al 0,1%)	B (H ₂ O, HCOOH al 0,1%)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6,1	100 - 5	0 - 95
6,1 - 8	5	95

La pureza de los compuestos se evaluó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en un instrumento Agilent serie 1100 con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros). El tiempo de ejecución fue de 10 min, y la velocidad de flujo fue de 0,6 ml/min. La elución se realizó con un gradiente del 5 al 95% de fase A (ácido fórmico al 0,1% en CH₃CN) en la fase B (ácido fórmico al 0,1% en H₂O). La columna se hizo funcionar a 40°C.

La pureza de los compuestos se evaluó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) (columna ZORBAX Eclipse Plus C18, 2,1 x 30 mm, 5 micrómetros). La velocidad de flujo fue de 1 ml/min, y la columna se hizo funcionar a 35°C. Los picos de HPLC se registraron por longitud de onda UV-Vis a 226 nm y 290 nm. Las fases móviles fueron la fase A (disolución de NaClO₄ 100 mM + ACN al 10%, ajustándose a pH 2,5 con HClO₄) y la fase B (acetonitrilo). Las condiciones de elución en gradiente se mostraron en la tabla 2.

Tabla 2

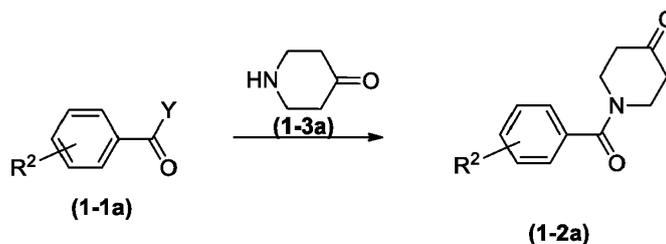
Tiempo (min)	Fase A, %	Fase B, %
0 - 4	77,8-58	22,2-42
4-9	58	42
9-15	58-33,3	42-66,7
15-20	33,3	66,7
20-20,1	33,3-77,8	66,7-22,2
20,1-25	77,8	22,2

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la memoria descriptiva:

<i>t</i> -BuOK	<i>terc</i> -butóxido de potasio
CHCl ₃	cloroformo
CDCl ₃	cloroformo- <i>d</i>
CD ₃ OD	alcohol metílico- <i>d</i> ₄
LiOH · H ₂ O	hidróxido de litio monohidratado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC, EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
H ₂	hidrógeno
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
ml	mililitro
N ₂	nitrógeno
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
PPh ₃	trifenilfosfina
Pd/C	Paladio sobre carbón activado

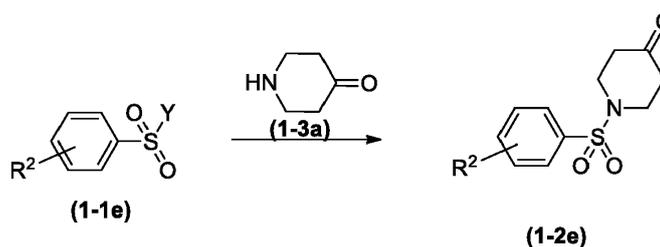
	TA, ta	temperatura ambiente
	Tr	tiempo de retención
5	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	H ₂ O	agua
	TFA	ácido trifluoroacético
10	TEA	triethylamina
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
15	DCM	diclorometano
	PE	éter de petróleo
	MeOH	metanol
20	EtOAc	acetato de etilo

Esquema 1 de productos intermedios

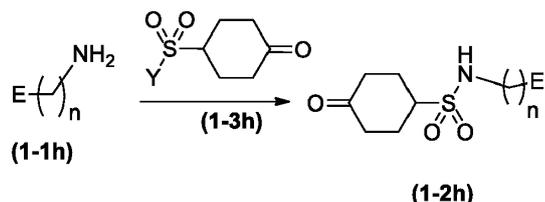


El producto intermedio (1-2a) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 1 de productos intermedios: la reacción de condensación del compuesto (1-1a) con el compuesto (1-3a) en presencia de agentes de condensación de EDCI y HOAT puede dar el producto intermedio (1-2a). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un álcali, el álcali incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio y diisopropiletilamina. En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno o hidroxilo; R² es tal como se define en el presente documento.

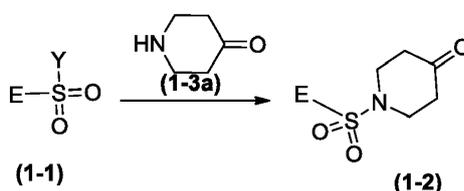
Esquema 2 de productos intermedios



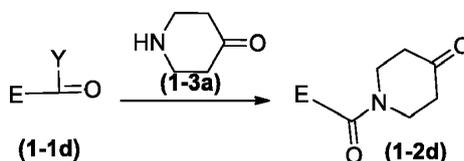
El producto intermedio (1-2e) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 2 de productos intermedios: la reacción de condensación del compuesto (1-1e) con el compuesto (1-3a) en presencia de un agente de condensación puede dar el producto intermedio (1-2e). En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno, hidroxilo y similares; R² es tal como se define en el presente documento.

Esquema 3 de productos intermedios

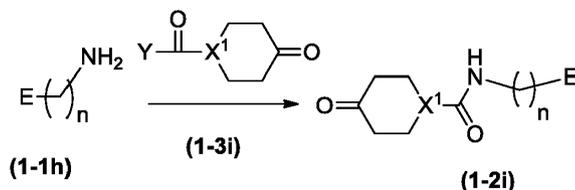
El producto intermedio (1-2h) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 3 de productos intermedios: la reacción de condensación del compuesto (1-1h) con el compuesto (1-3h) en presencia de agentes de condensación de EDCI y HOAT puede dar el producto intermedio (1-2h). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un álcali, el álcali incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio y diisopropiletilamina. En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno, hidroxilo y similares; cada n y E es tal como se define en el presente documento.

10 Esquema 4 de productos intermedios

El producto intermedio (1-2) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 4 de productos intermedios: la reacción de condensación del compuesto (1-1) con el compuesto (1-3a) en presencia de un agente de condensación puede dar el producto intermedio (1-2). En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno, hidroxilo y similares; E es tal como se define en el presente documento.

20 Esquema 5 de productos intermedios

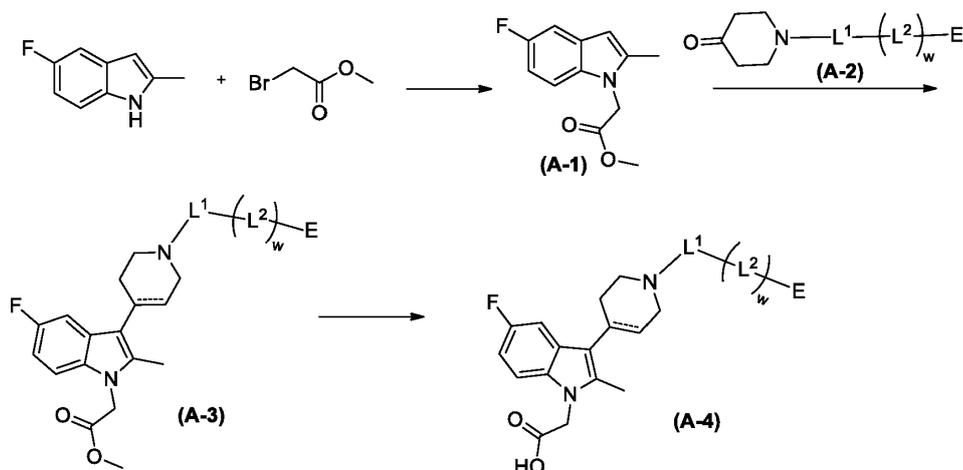
El producto intermedio (1-2d) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 5 de productos intermedios: la reacción de condensación del compuesto (1-1d) con el compuesto (1-3a) en presencia de agentes de condensación de EDCI y HOAT puede dar el producto intermedio (1-2d). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un álcali, el álcali incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio y diisopropiletilamina. En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno o hidroxilo; E es tal como se define en el presente documento.

30 Esquema 6 de productos intermedios

El producto intermedio (1-2i) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 6 de productos intermedios. La reacción de condensación del compuesto (1-1h) con el compuesto (1-3i) en presencia de agente de condensación de EDCI y HOAT puede dar el producto intermedio (1-2i). Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un álcali, el álcali incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio y diisopropiletilamina. En el que Y es un grupo saliente fácil, tal como halógeno o hidroxilo; cada n y E es tal como se define en el presente documento.

40

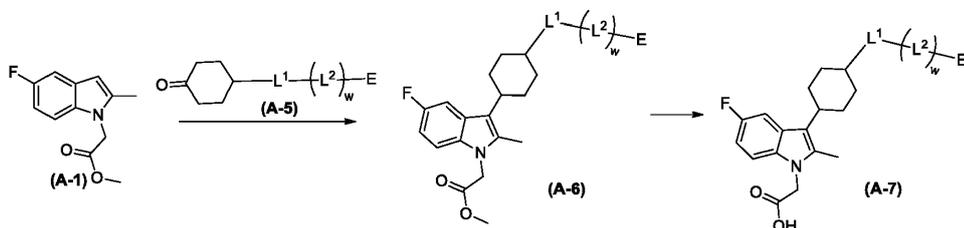
Esquema 1



5 El compuesto (A-4) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 1. En el que L^1 , L^2 , w y E son tal como se definen en el presente documento, y $----$ puede ser un enlace sencillo o un doble enlace. La reacción de sustitución nucleofílica de 5-fluoro-2-metilindol con bromoacetato de metilo en presencia de una base (la base incluye, pero no se limita a, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, etc.) puede dar el compuesto (A-1); el compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-2) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-3), y el compuesto (A-3) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base incluye, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido incluye, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-4).

Esquema 2

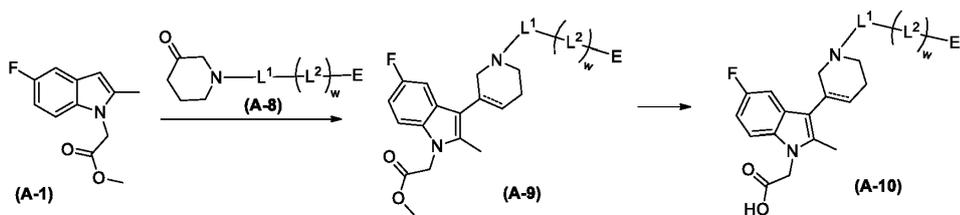
15



20 El compuesto (A-7) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 2. En el que L^1 , L^2 , w y E son tal como se definen en el presente documento. El compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-5) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-6), y el compuesto (A-6) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base incluye, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido incluye, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-7).

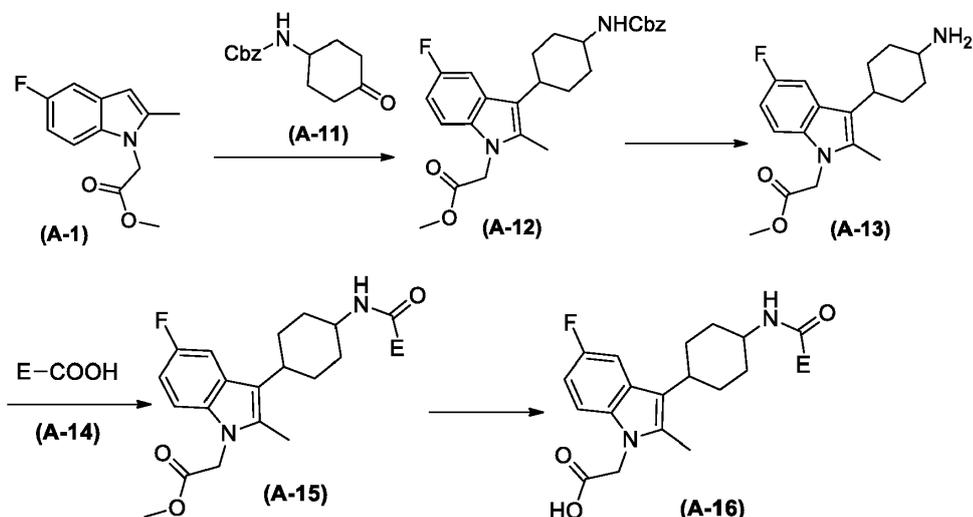
Esquema 3

25



30 El compuesto (A-10) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 3. En el que L^1 , L^2 , w y E son tal como se definen en el presente documento, y $----$ puede ser un enlace sencillo o un doble enlace. El compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-8) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-9), y el compuesto (A-9) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo

(A-10).

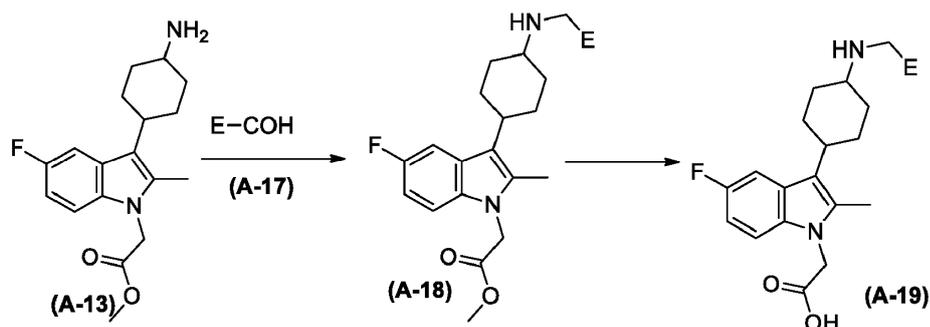
Esquema 4

5

El compuesto (A-16) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 4. En el que E es tal como se define en el presente documento. El compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-11) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-12), el compuesto (A-12) puede experimentar una reacción de reducción catalizada por el reactivo de paladio (el reactivo de paladio es, pero no se limita a, Pd/C o Pd) para dar el compuesto (A-13); reacción de condensación del compuesto (A-13) con el compuesto (A-14) en presencia de un agente de condensación (el agente de condensación es, pero no se limita a, EDCI o HOAT) para dar el compuesto (A-15); y el compuesto (A-15) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-10).

10

15

Esquema 5

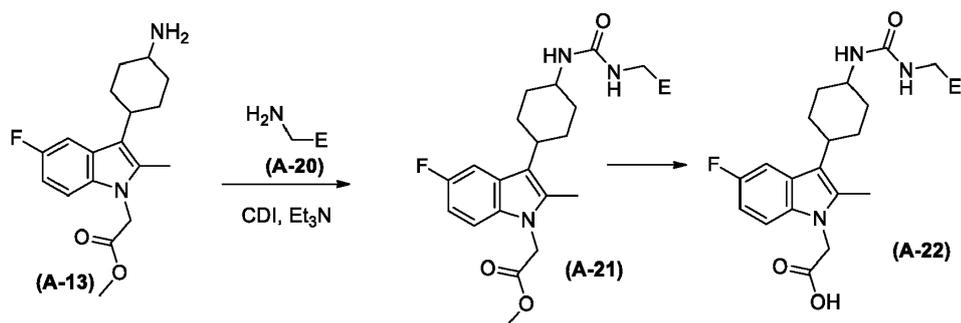
20

25

El compuesto (A-19) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 5. En el que E es tal como se define en el presente documento. Reacción de aminación reductora del compuesto (A-13) con el compuesto (A-17) para dar el compuesto (A-18) (el reactivo reductor puede ser, pero no se limita a, STAB, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) y el compuesto (A-18) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después del procesamiento posterior en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-19).

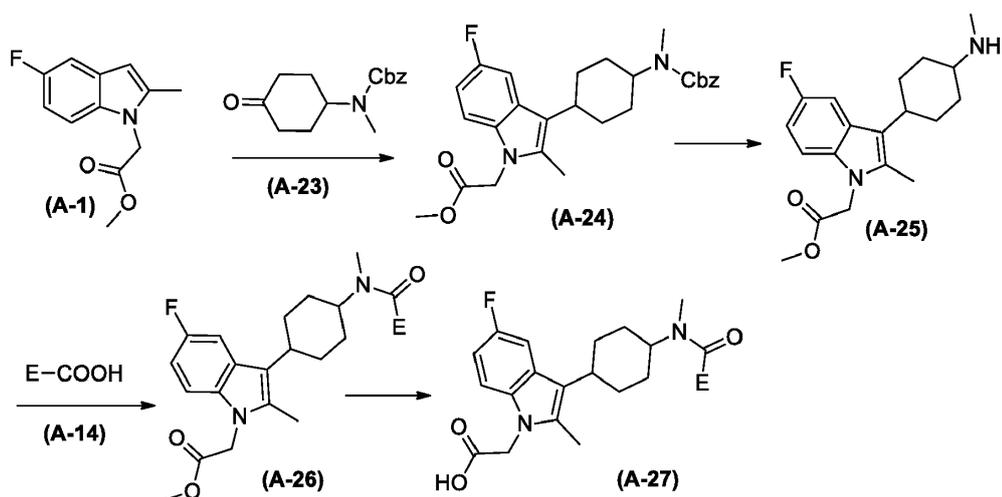
30

Esquema 6



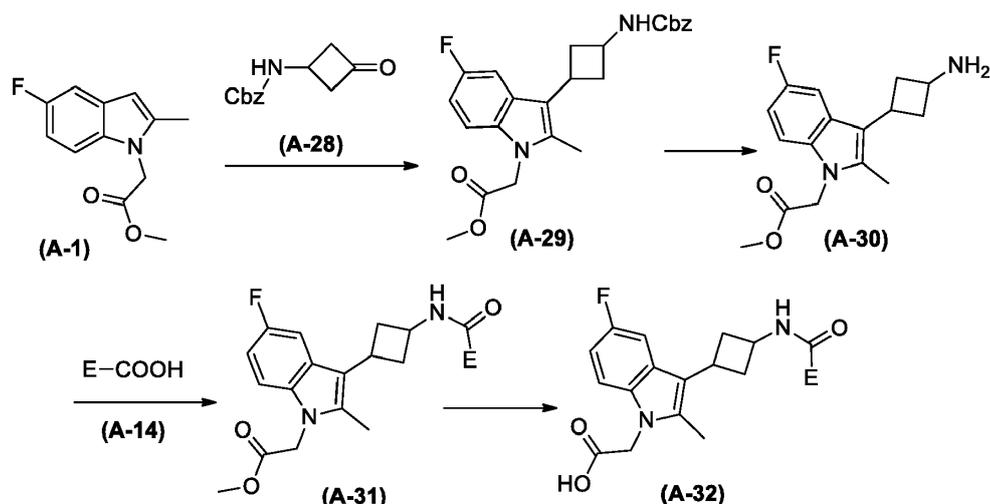
El compuesto (A-22) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 6. En el que E es tal como se define en el presente documento. El compuesto (A-13) puede reaccionar con el compuesto (A-20) bajo la acción del reactivo de activación CDI para proporcionar el compuesto (A-21) en un medio alcalino (el álcali puede ser, pero no se limita a, trietilamina) y el compuesto (A-21) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-22).

Esquema 7



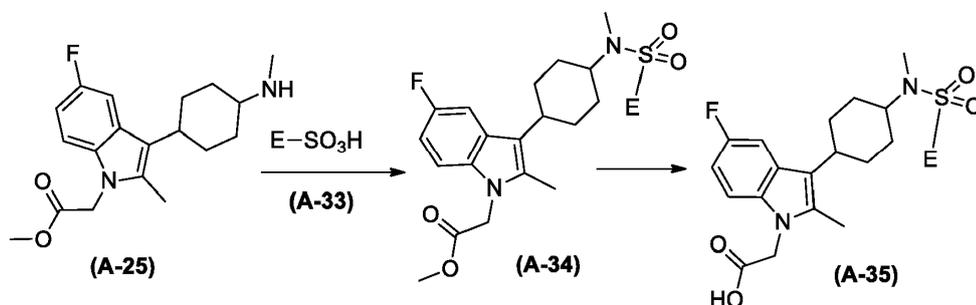
El compuesto (A-27) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 7. En el que E es tal como se define en el presente documento. El compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-23) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-24), el compuesto (A-24) puede experimentar una reacción de reducción catalizada por el reactivo de paladio (el reactivo de paladio es, pero no se limita a, Pd/C o Pd) para dar el compuesto (A-25); reacción de condensación del compuesto (A-25) con el compuesto (A-14) en presencia de un agente de condensación (el agente de condensación es, pero no se limita a, EDCI y/o HOAT) para dar el compuesto (A-26); y el compuesto (A-26) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-27).

Esquema 8



El compuesto (A-32) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 8. En el que E es tal como se define en el presente documento. El compuesto (A-1) puede reaccionar con el compuesto (A-28) en presencia de TFA y silicano de trietilo para proporcionar el compuesto (A-29), el compuesto (A-29) puede experimentar una reacción de reducción catalizada por el reactivo de paladio (el reactivo de paladio es, pero no se limita a, Pd/C o Pd) para dar el compuesto (A-30); reacción de condensación del compuesto (A-30) con el compuesto (A-14) en presencia de un agente de condensación (el agente de condensación es, pero no se limita a, EDCI y/o HOAT) para dar el compuesto (A-31); y el compuesto (A-31) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después de trabajar en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-32).

Esquema 9

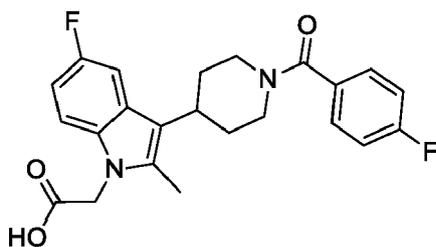


El compuesto (A-35) divulgado en el presente documento puede prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 9. En el que E es tal como se define en el presente documento. Reacción de condensación del compuesto (A-25) con el compuesto (A-33) para dar el compuesto (A-34); y el compuesto (A-34) puede hidrolizarse adicionalmente en presencia de una base (la base es, pero no se limita a, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidrato de litio), después del procesamiento posterior en presencia de un ácido (el ácido es, pero no se limita a, ácido clorhídrico), se obtiene el compuesto objetivo (A-35).

Los siguientes ejemplos divulgados en el presente documento se presentan para describir adicionalmente la invención. Los ejemplos 21, 22, 30 y 32 a continuación son ejemplos de referencia que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-(4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

5 A una disolución de 5-fluoro-2-metilindol (3 g, 20,11 mmol) e hidruro de sodio (0,97 g, 24,13 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió bromoacetato de metilo (2,3 ml, 24,13 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 24 h a ta, después de eliminar el disolvente, se diluyó el residuo con agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 20/1 para dar un producto sólido blanco (2,47 g, 55%).

10 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,20 (dd, *J*₁= 9,5 Hz, *J*₂= 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J*₁= 8,8 Hz, *J*₂= 4,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J*₁= 9,1 Hz, *J*₂= 2,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); y

EM-ESI: *m/z* 222,2 [M+H]⁺.

15 Etapa 2) 1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-ona

A una disolución de ácido 4-fluorobenzoico (422 mg, 3,01 mmol), clorhidrato de 4-piperidona (340 mg, 2,51 mmol), EDCI (721 mg, 3,76 mmol) y HOAT (853 mg, 6,27 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DIPEA (1,8 ml, 10,03 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 23 h a ta y luego se lavó con agua (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar un producto sólido blanco (520 mg, 93%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,47-7,51 (m, 2H), 7,15 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 2,50 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 222,1 [M+H]⁺.

Etapa 3) 2-(5-fluoro-3-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

30 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (224 mg, 1,01 mmol) y 1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-ona (200 mg, 0,92 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron silicano de trietilo (0,81 ml, 5,06 mmol) y TFA (0,22 ml, 2,95 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 20 h a ta. Después de eliminar el disolvente, se diluyó el residuo con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y luego se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar un producto sólido blanco (369 mg, 94%).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,51-7,54 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,15 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,10 (dd, *J*₁= 8,8 Hz, *J*₂= 4,3 Hz, 1H), 6,91 (td, *J*₁= 9,0 Hz, *J*₂= 2,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,98-3,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,07-2,14 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,64 (s, 2H); y

EM-ESI: y *m/z* 427,2 [M+H]⁺.

Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

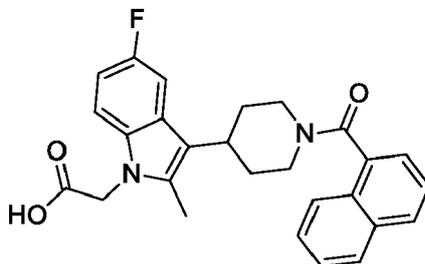
45 A una disolución de 2-(5-fluoro-3-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (357 mg, 0,84 mmol) en un disolvente mixto de THF (16 ml) y agua (8 ml) se le añadió hidróxido de sodio (167 mg, 4,18 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a 60°C. Después de ajustar la mezcla a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado (2 ml), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido amarillo claro (135 mg, 39%).

50 ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,57-7,59 (m, 2H), 7,43 (d, *J*= 10,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*₁= 8,7 Hz, *J*₂= 4,4 Hz, 1H), 7,29 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 6,86-6,89 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,05-3,09 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,02-2,04 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 2H); y

55 ¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 171,0, 168,7, 163,7, 158,0, 135,0, 133,7, 129,9, 126,7, 115,9, 114,6, 110,4, 44,9, 34,6, 10,7; y

EM-ESI: m/z 413,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: ácido 2-(3-(1-(1-naftoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético



5

Etapa 1) 1-(1-naftoil)piperidin-4-ona

10 Usando clorhidrato de 4-piperidona (300 mg, 2,21 mmol), ácido 1-naftoico (457 mg, 2,66 mmol), EDCI (636 mg, 3,32 mmol), HOAT (753 mg, 5,53 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (1,5 ml, 8,85 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (560 mg, 99%).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,87-7,95 (m, 3H), 7,49-7,60 (m, 4H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,31-2,34 (m, 2H); y

15

EM-ESI: m/z 254,2 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(3-(1-(1-naftoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

20 Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (192 mg, 0,87 mmol), 1-(1-naftoil)piperidin-4-ona (200 mg, 0,79 mmol), DCM (20 ml), silicano de trietilo (0,69 ml, 4,34 mmol) y ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,53 mmol) a 0°C y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (296 mg, 81%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,16-8,19, 7,84-7,87 (m, m, 0,5H, 0,5H), 7,91-7,93 (m, 2H), 7,72-7,76, 7,44-7,46 (m, m, 0,5H, 0,5H), 7,51-7,62 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 4,77-4,81 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 3H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,06-3,16 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 2H); y

30

EM-ESI: m/z 459,3 [M+H]⁺.

Etapa 3) ácido 2-(3-(1-(1-naftoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

35 Usando una disolución de 2-(3-(1-(1-naftoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (287 mg, 0,63 mmol) en un disolvente mixto de THF (16 ml) y agua (8 ml), hidróxido de sodio (125 mg, 3,13 mmol), ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y EtOAc (10 ml x 3) para extraer y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido rojo claro (270 mg, 97%), y luego se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar un sólido amarillo (110 mg, 39,8%).

40 ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94-7,97 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 3H), 7,42 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,36-3,40 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 3H), 2,30-2,32 (m, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 2H), 1,30-1,35 (m, 1H);

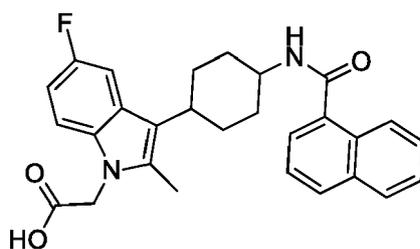
45 ¹³C RMN (150 MHz, CD₃OD): δ ppm 171,1, 170,2, 158,1, 134,2, 133,5, 129,1, 128,9, 128,4, 126,9, 126,7, 126,5, 123,1, 114,1, 109,2, 42,7, 42,7, 31,5, 9,1; y

45

EM-ESI: m/z 445,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: ácido 2-(3-(4-(1-naftamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

50

Etapa 1) *N*-(4-oxociclohexil)-1-naftamida

- 5 Usando clorhidrato de 4-aminociclohexanona (261 mg, 1,74 mmol), ácido 1-naftoico (250 mg, 1,45 mmol), EDCI (418 mg, 2,18 mmol), HOAT (494 mg, 3,63 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (1,0 ml, 5,81 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (338 mg, 87%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,26-8,29 (m, 1H), 7,94 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 1H), 6,09 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 6H), 1,76-1,85 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 268,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(3-(4-(1-naftamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

- 15 Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (191 mg, 0,86 mmol), *N*-(4-oxociclohexil)-1-naftamida (210 mg, 0,79 mmol), DCM (20 ml), silicano de trietilo (0,69 ml, 4,32 mmol) y ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,51 mmol) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (213 mg, 57%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=1,1$ Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,26 (dd, $J_1=10,1$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,56-4,58 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H); y

25 EM-ESI: m/z 473,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

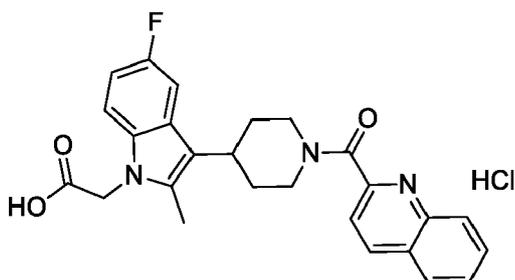
Etapa 3) ácido 2-(3-(4-(1-naftamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

- 30 Usando una disolución de 2-(3-(4-(1-naftamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (213 mg, 0,45 mmol) en un disolvente mixto de THF (14 ml) y agua (7 ml), hidróxido de sodio (90 mg, 2,25 mmol), ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y EtOAc (10 ml x 3) para extraer y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, 50%).

35 ^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,42 (dd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,26-2,33 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H);

40 ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD): δ ppm 171,3, 158,1, 135,2, 133,8, 133,6, 130,2, 129,7, 128,1, 126,7, 126,0, 124,9, 124,7, 116,3, 108,6, 107,7, 56,7, 48,5, 45,6, 29,9, 27,0, 17,0, 9,0; y

EM-ESI: m/z 459,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Ejemplo 4: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acético

Etapa 1) 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo

5 A una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (680 mg, 5,02 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (4,3 ml, 25,07 mmol) a ta. Después de agitar durante 10 min, se añadió cloroformiato de bencilo (2,0 ml, 15,04 mmol) a la mezcla a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante 3 h y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V)= 6/1 para dar un líquido incoloro (1,1 g, 94%).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,32 - 7,38 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 3,78 - 3,80 (m, 4H), 2,46 (s a, 4H); y

10 EM-ESI: *m/z* 256,05 [M+Na]⁺.

Etapa 2) 4-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (300 mg, 1,36 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (316 mg, 1,36 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron silicano de trietilo (1,2 ml, 7,46 mmol) y TFA (0,33 ml, 4,34 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 3/1 para dar un producto sólido blanco (586 mg, 98%).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,31 - 7,42 (m, 5H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,37 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,85 - 2,91 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,72 - 1,76 (m, 2H); y

25 EM-ESI: *m/z* 439,30 [M+H]⁺.

Etapa 3) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

30 A una disolución de 4-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (580 mg, 1,33 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (60 mg) a ta. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante 3 h a ta, y luego se filtró. Se concentró el filtrado para dar un producto sólido amarillo claro (400 mg, 99%).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,76 (s a, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 - 3,72 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (m, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,92 - 1,95 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 305,20 [M+H]⁺.

40 Etapa 4) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

45 A una disolución de ácido quinolin-2-carboxílico (135 mg, 0,79 mmol), 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,66 mmol), EDCl (188 mg, 0,99 mmol) y HOAT (134 mg, 0,99 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (0,35 ml, 1,97 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 h a ta, y luego se lavó con agua (10 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/3 para dar un producto sólido blanco (215 mg, 71%).

50 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,78 (m, 2H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 6,89 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,01 - 5,04 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,18 - 4,21 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,26 - 3,31 (m, 1H), 3,02 - 3,08 (m, 1H), 2,95 - 3,00 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,31 (m, 2H), 1,92 - 1,94 (m, 2H), 1,71 - 1,73 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 460,90 [M+H]⁺.

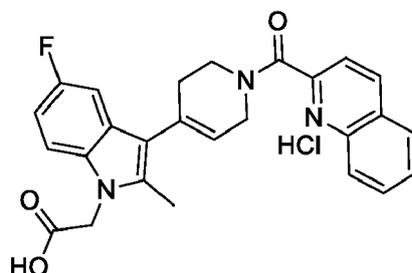
55 Etapa 5) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acético

60 Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (205 mg, 0,45 mmol) y LiOH·H₂O (93 mg, 2,23 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 30 min a 45°C. Después de ajustar la mezcla a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (210 mg, 98%).

65 ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 8,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,73 - 4,75 (m, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 3,24 - 3,29 (m, 1H), 3,11 - 3,17 (m, 1H), 2,97 - 3,01 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,05 - 2,08 (m, 2H), 1,78 - 1,80 (m, 1H), 1,56 - 1,58 (m, 1H); y

EM-ESI: m/z 446,90 $[M+H-HCl]^+$.

Ejemplo 5: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-ona

Usando ácido quinolin-2-carboxílico (500 mg, 2,89 mmol), clorhidrato de piperidin-4-ona (344 mg, 3,46 mmol), EDCI (830 mg, 4,33 mmol), HOAT (982 mg, 7,22 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (2,0 ml, 11,54 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (532 mg, 72%).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 255,2 $[M+H]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (240 mg, 1,08 mmol) y 1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-4-ona (250 mg, 0,98 mmol) en DCM (20 ml), silicano de trietilo (0,86 ml, 5,41 mmol) y TFA (0,23 ml, 3,15 mmol) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (375 mg, 83%).

1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 4,80-4,82 (m, 2H), 4,55-4,56 (m, 1H), 4,43-4,44 (m, 1H), 4,14-4,15, 4,02-4,04 (m, m, 1,5H, 0,5H), 3,90-3,91 (m, 1H), 3,77-3,79 (m, 3H), 2,69-2,71 (m, 3H), 2,38-2,43 (m, 3H); y

EM-ESI: m/z 458,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acético

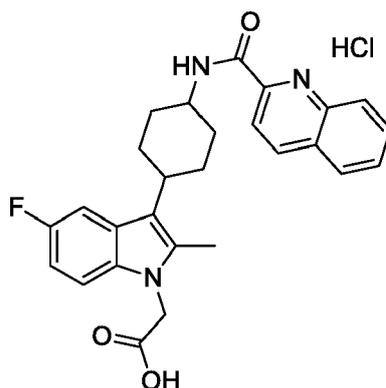
A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (369 mg, 0,80 mmol) en un disolvente mixto de THF (16 ml) y agua (8 ml) se le añadió hidróxido de sodio (161 mg, 4,01 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 3 h y se eliminó el THF. Se lavó la fase acuosa con PE (10 ml) y luego se ajustó con ácido clorhídrico concentrado (2 ml) a pH 1. Algo de sólido precipitó y luego se filtró la mezcla. Se lavó la torta de filtro con agua (10 ml x 3) y se secó para dar el compuesto del título como un sólido gris (290 mg, 75%).

1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 7,84-7,85 (m, 1H), 7,75-7,76 (m, 1H), 7,69-7,70 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,27 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 3H), 2,31-2,35 (m, 3H);

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 170,8, 167,6, 158,5, 157,0, 154,8, 137,9, 133,4, 130,8, 120,8, 114,4, 110,7, 108,9, 49,1, 45,1, 42,6, 30,3, 11,5; y

EM-ESI: m/z 444,1 $[M-HCl+H]^+$.

Ejemplo 6: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético (6a) y clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético (6b)



Etapa 1) *N*-(4-oxociclohexil)quinolin-2-carboxamida

5 Usando ácido quinolin-2-carboxílico (250 mg, 1,44 mmol), clorhidrato de 4-aminociclohexanona (259 mg, 1,73 mmol), EDCI (415 mg, 2,16 mmol), HOAT (491 mg, 3,61 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (1,0 ml, 5,77 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (330 mg, 85%).

10 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,34-8,36 (m, 2H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 4H), 2,41-2,44 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 269,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (6a-1) y 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (6b-1)

20 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (227 mg, 1,02 mmol) y *N*-(4-oxociclohexil)quinolin-2-carboxamida (250 mg, 0,93 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron silicano de trietilo (0,82 ml, 5,12 mmol) y TFA (0,22 ml, 2,98 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 3 h a ta. Después de eliminar el disolvente, se diluyó el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y luego se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar el compuesto (6b-1) como un sólido amarillo (251 mg, 57%) y el compuesto (6a-1) como un producto sólido blanco (109 mg, 24%).

25 Compuesto 6b-1: EM-ESI: m/z 474,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Compuesto 6a-1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,33-8,39 (m, 2H), 8,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,38 (dd, $J_1=10,1$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,18-4,24 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,35 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 474,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Etapa 3) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (6a)

40 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (6a-1) (96 mg, 0,20 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (41 mg, 1,01 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,5 h a 50°C. Después de ajustar la mezcla a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (15 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar el compuesto (6a) como un sólido amarillo (93 mg, 92,6%). El Tr de HPLC fue de 19,02 min.

45 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,6$ Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,11-4,15 (m, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 4H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H);

50 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 171,0, 163,6, 157,9, 156,4, 150,8, 138,4, 134,6, 133,7, 130,9, 129,7, 129,3, 128,5, 119,2, 115,7, 110,3, 108,2, 55,4, 48,5, 45,0, 31,7, 30,9, 10,7; y

EM-ESI: m/z 460,3 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

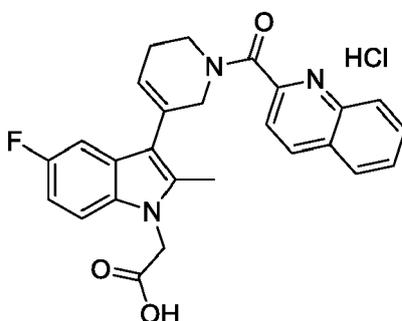
Etapa 4) clorhidrato de ácido de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (6b)

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (6b-1) (251 mg, 0,53 mmol) en un disolvente mixto de THF (14 ml) y agua (7 ml) se le añadió hidróxido de sodio (41 mg, 1,01 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a 50°C. Se eliminó THF y se ajustó el residuo a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Se filtró la mezcla resultante. Se secó por succión la torta de filtro para dar el compuesto (6b) como un sólido amarillo (244 mg, 92,9%). El Tr de HPLC fue de 7,77 min.

¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,21 (dd, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 4,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,43 - 4,42 (m, 1H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,14 - 2,12 (m, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,78 - 1,76 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 460,1 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 7: clorhidrato de ácido de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-3-ona

Usando ácido quinolin-2-carboxílico (350 mg, 2,02 mmol), clorhidrato de piperidin-3-ona (330 mg, 2,42 mmol), EDCI (581 mg, 3,03 mmol), HOAT (688 mg, 5,05 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (1,4 ml, 8,08 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un aceite amarillo (269 mg, 52%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,29-8,32 (m, 1H), 8,11 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 255,3 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (254 mg, 1,15 mmol) y 1-(quinolin-2-carbonil)piperidin-3-ona (266 mg, 1,05 mmol) en DCM (20 ml), silicano de trietilo (0,92 ml, 5,75 mmol) y TFA (0,25 ml, 3,35 mmol) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (250 mg, 52%).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,33 (dd, *J*₁ = 9,6 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 6,86 (td, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 3,97-3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,57-2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21-2,25 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 458,3 [M+H]⁺.

Etapa 3) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)acético

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-carbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,54 mmol) en un disolvente mixto de THF (14 ml) y agua (7 ml), hidróxido de sodio (109 mg, 2,72 mmol), ácido clorhídrico (1 mol/l) y EtOAc (15 ml x 3) para extraer y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido rojo (242 mg, 92,4%).

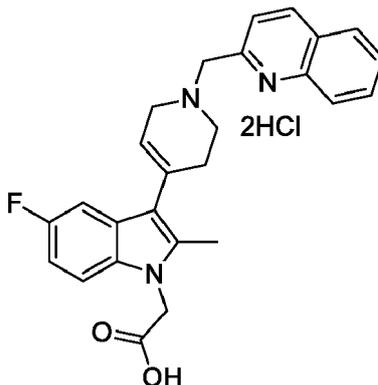
¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82-

7,84 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,25 (dd, $J_1 = 9,9$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (td, $J_1 = 9,1$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,75-3,77 (m, 1H), 3,58-3,60 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08-2,10 (m, 2H);

5 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 170,8, 166,2, 158,4, 156,9, 153,9, 138,2, 138,0, 135,8, 133,5, 133,3, 131,0, 129,5, 128,5, 128,3, 128,2, 125,5, 121,5, 117,6, 113,6, 113,0, 110,7, 67,5, 60,2, 45,0, 25,6, 11,5; y

EM-ESI: m/z 444,3 $[\text{M}+\text{H}]\text{Cl}^+$.

10 Ejemplo 8: diclorhidrato de ácido de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acético



15 Etapa 1) 1-((quinolin-2-il)metil)piperidin-4-ona

A una disolución de quinolin-2-formaldehído (500 mg, 3,18 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (1,21 g, 5,73 mmol) en DCM anhidro se le añadió 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (0,73 ml, 5,73 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 3 h a ta y se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con DCM/MeOH (V/V) = 40/1 para dar el compuesto denominado 8-((quinolin-2-il)metil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano como un aceite amarillo (733 mg, 81%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,86 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 5,4$ Hz, 4H), 1,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 285,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 A 8-((quinolin-2-il)metil)-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (300 mg, 1,06 mmol) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y ácido acético glacial (6 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante 3,5 h a 100°C. Se añadió hidróxido de sodio sólido al sistema en un baño de hielo para obtener una disolución alcalina. Se concentró la mezcla con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con DCM/MeOH (V/V) = 40/1 para dar un producto oleoso amarillo (215 mg, 84%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H), 2,50 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H); y

40 EM-ESI: m/z 241,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(quinolin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

45 Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (214 mg, 0,97 mmol), 1-(quinolin-2-il)metil)piperidin-4-ona (211 mg, 0,88 mmol), DCM (20 ml), silicano de trietilo (0,77 ml, 4,83 mmol) y TFA (0,21 ml, 2,81 mmol) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un aceite espeso amarillo (203 mg, 52%).

50 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,26 (dd, $J_1 = 9,8$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,35-3,36 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H); y

EM-ESI: m/z 444,0 $[M+H]^+$.

Etapla 3) diclorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((quinolin-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acético

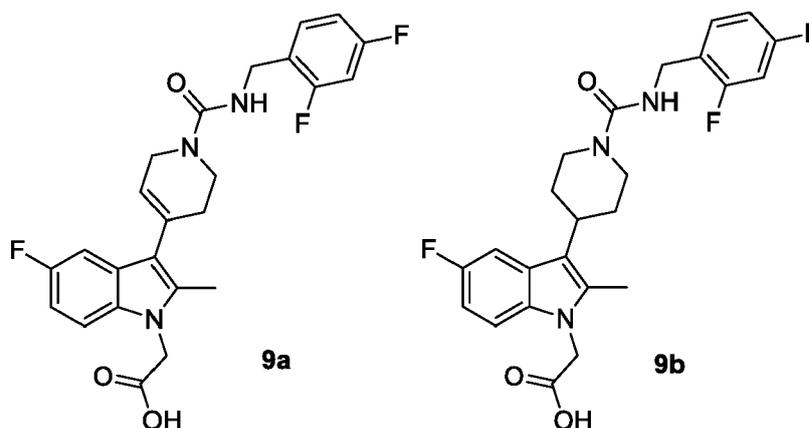
5 Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((quinolin-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (195 mg, 0,44 mmol) en un disolvente mixto de THF (14 ml) y agua (7 ml), hidróxido de litio monohidratado (92 mg, 2,20 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (164 mg, 74,4%).

10 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,35 (s, 3H);

15 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): 170,7, 158,6, 157,1, 147,3, 138,1, 136,4, 133,4, 130,8, 129,2, 128,6, 127,9, 126,9, 122,6, 118,9, 113,2, 110,8, 109,0, 59,4, 55,3, 50,8, 49,5, 45,1, 26,8, 11,4; y

EM-ESI: m/z 430,0 $[M+H-2\text{HCl}]^+$.

20 Ejemplo 9: ácido 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (9a) y ácido 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (9b)



25 Etapla 1) *N*-(2,4-difluorobencil)-4-oxopiperidin-1-carboxamida

A una disolución de CDI (555 mg, 3,32 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron TEA (0,77 ml, 5,53 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (0,32 ml, 2,66 mmol) gota a gota respectivamente. Después de agitar durante 30 min a ta, se añadió clorhidrato de piperidona (300 mg, 2,21 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a 70°C en un tubo de sellado durante 5 h y luego se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con agua (10 ml), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con DCM/MeOH (V/V) = 40/1 para dar un producto oleoso incoloro (484 mg, 81%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,34-7,40 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 5,05-5,07 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 2,48 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 269,2 $[M+H]^+$.

40 Etapla 2) 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (9a-1) y 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (9b-1)

45 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (210 mg, 0,94 mmol) y *N*-(2,4-difluorobencil)-4-oxopiperidin-1-formamida (230 mg, 0,86 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron silicano de trietilo (0,75 ml, 4,72 mmol) y TFA (0,20 ml, 2,74 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con DCM/MeOH (V/V) = 100/1 para dar un producto sólido blanco (315 mg, 77%), que era una mezcla de compuesto (9a-1) y (9b-1).

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,40-7,46 (m, 1H), 7,22-7,25, 7,13-7,16 (m, m, 0,5H, 0,5H), 7,04-7,08 (m, 1H), 6,78-

6,92 (m, 3H), 5,68 (s, 0,5H), 4,89-4,96 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,47-4,50 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,85-2,93 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H); y

EM-ESI: m/z 472,3 $[M+H]^+$, 474,3 $[M+H]^+$.

5 Etapa 3) ácido 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (9a) y ácido 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (9b)

10 A una disolución de la mezcla anterior de 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (9a-1) y 2-(3-(1-((2,4-difluorobencil)carbamoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (9b-1) (306 mg, 0,65 mmol) en un disolvente mixto de THF (18 ml) y agua (9 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (136 mg, 3,23 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,5 h a 45°C. Después de ajustar a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 5). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente para dar un producto sólido marrón (266 mg, 89%), que era una mezcla de compuesto 9a y 9b. Se separó la mezcla mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 9a como un sólido malva (70 mg, 93,64%) y el compuesto 9b como un sólido amarillo claro (72 mg, 99,19%).

20 Compuesto 9a: ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 3:1$): δ ppm 7,13-7,19 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 2H), 6,55-6,58 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,13 (s, 3H);

25 ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 3:1$): δ ppm 159,2, 156,9, 134,6, 133,0, 131,2, 130,5, 128,3, 127,3, 122,2, 115,0, 111,1, 110,8, 110,0, 109,1, 104,0, 103,7, 44,6, 43,5, 40,5, 37,7, 29,8, 10,7; y

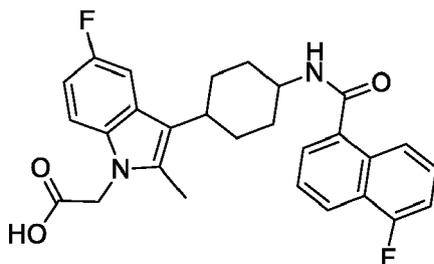
EM-ESI: m/z 458,3 $[M+H]^+$.

30 Compuesto 9b: ^1H RMN (600 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3 = 3:1$): δ ppm 7,43-7,47 (m, 1H), 7,26 (dd, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 1,7$ Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 3,01-3,04 (m, 1H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,77-1,79 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3 = 3:1$): δ ppm 171,1, 161,5, 159,9, 158,5, 156,6, 133,8, 130,2, 126,8, 114,8, 110,9, 110,7, 109,0, 108,3, 104,0, 45,1, 44,3, 37,6, 31,5, 9,7; y

35 EM-ESI: m/z 460,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10: ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1-naftamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



40 Etapa 1) 2-(3-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

45 Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (984 mg, 4,45 mmol) y (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (1,00 g, 4,04 mmol) en DCM (10 ml), silicano de trietilo (3,55 ml, 22,20 mmol) y TFA (0,96 ml, 12,90 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (960 mg, 52%).

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,32-7,44 (m, 5H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00-4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 4H), 1,67-1,74 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 453,1 $[M+H]^+$.

55 Etapa 2) 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(3-(4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (937 mg, 2,07 mmol) en metanol (15 ml) y Pd/C (94 mg) bajo H_2 y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo

4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (618 mg, 93%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,39 (dd, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33-3,35 (m, 1H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,56-1,60 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 319,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1-naftamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

A una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0,53 mmol), ácido 5-fluoro-1-naftoico (122 mg, 0,64 mmol), EDCI (154 mg, 0,80 mmol), HOAT (182 mg, 1,34 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DIPEA (0,37 ml, 2,14 mmol) a 0°C, y luego se hizo reaccionar la mezcla según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (163 mg, 62%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,06 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,52-4,54 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20-2,23 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 491,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1-naftamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

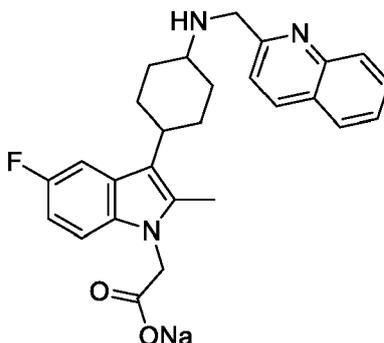
Usando una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1-naftamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (159 mg, 0,32 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), hidróxido de litio monohidratado (68 mg, 1,62 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (133 mg, 86%).

^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ ppm 8,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76-7,77 (m, 1H), 7,65 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,39 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,12 (dd, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=4,2$ Hz, 1H), 6,80 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,38-4,39 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 4H), 1,84-1,89 (m, 2H), 1,69-1,71 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD): δ ppm 171,2, 170,7, 157,9, 135,0, 133,5, 131,6, 127,1, 126,7, 126,0, 125,3, 121,9, 120,8, 116,4, 109,5, 108,7, 107,8, 104,4, 45,7, 44,2, 36,2, 30,0, 27,1, 9,5; y

EM-ESI: m/z 477,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11: 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-((quinolin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de sodio



Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-((quinolin-2-ilmetil)amino)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

A una mezcla de triacetoxiborohidruro de sodio (324 mg, 1,53 mmol) y quinolin-2-carbaldehído (240 mg, 1,53 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (270 mg, 0,85 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante 22 h y luego se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio (10 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con DCM/MeOH (V/V)= 30/1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (70 mg, 17%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,66 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,05 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=$

2,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,10-3,12 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 460,1 $[M+H]^+$.

5

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-((quinolin-2-il)metil)amino)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de sodio

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-((quinolin-2-il)metil)amino)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (70 mg, 0,15 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (32 mg, 0,76 mmol). Se agitó la mezcla durante 2,5 h a 45°C. Después de ajustar la mezcla a pH aproximadamente 13 con hidróxido de sodio, se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (65 mg, 95%).

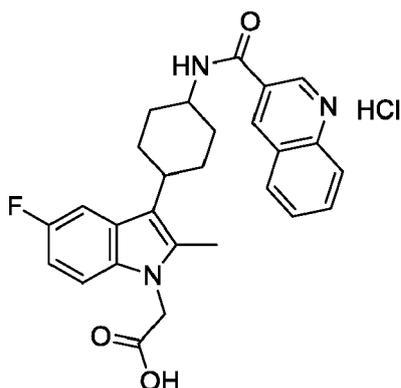
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,05-2,11 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,33-1,37 (m, 2H);

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ ppm 176,2, 156,2, 147,4, 136,5, 134,0, 133,2, 129,5, 128,8, 127,5, 126,1, 120,6, 115,9, 107,9, 51,4, 47,0, 35,9, 31,9, 29,7, 11,4; y

20

EM-ESI: m/z 446,3 $[M+2H-Na]^+$.

Ejemplo 12: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-3-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético



25

Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-3-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,57 mmol), ácido quinolin-3-carboxílico (118 mg, 0,68 mmol), EDCI (163 mg, 0,85 mmol) y HOAT (192 mg, 1,41 mmol) en DCM (20 ml) y DIPEA (0,39 ml, 2,26 mmol), y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (191 mg, 71%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,37 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J_1 = 10,1 Hz, J_2 = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 4,4 Hz, 1H), 6,89 (td, J_1 = 9,0 Hz, J_2 = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,84-2,90 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,21 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 474,1 $[M+H]^+$.

40

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-3-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-3-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (188 mg, 0,40 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 1,99 mmol), y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (170 mg, 86,4%).

¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J_1 = 10,2 Hz, J_2 = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 4,6 Hz, 1H), 6,88 (td, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,24-4,26 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,34 (m, 2H), 2,09-2,11 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H);

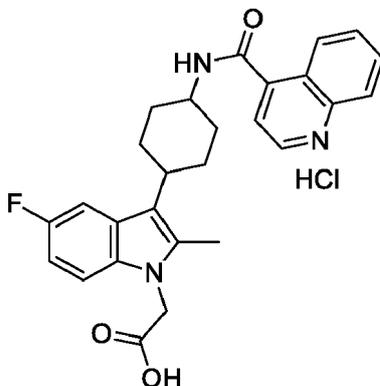
50

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 171,0, 165,9, 157,8, 149,5, 148,2, 136,8, 134,6, 133,7, 131,8, 129,5, 128,7, 128,0, 127,1, 116,4, 110,3, 108,1, 45,3, 45,0, 35,9, 30,4, 27,5, 10,6; y

EM-ESI: m/z 460,0 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

5

Ejemplo 13: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-4-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético



10 Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-4-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0,53 mmol), ácido quinolin-4-carboxílico (111 mg, 0,64 mmol), EDCI (154 mg, 0,80 mmol) y HOAT (182 mg, 1,34 mmol) en DCM (12 ml), y DIPEA (0,37 ml, 2,14 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (185 mg, 73%).

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,98 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,53-4,54 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H); y

20

EM-ESI: m/z 474,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-4-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético

25

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-4-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (181 mg, 0,38 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,91 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (101 mg, 53,3%).

30

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 9,04-9,08 (m, 2H), 8,13 (t, $J=9,8$ Hz, 2H), 7,86 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J=8,5$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,30-4,34 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H);

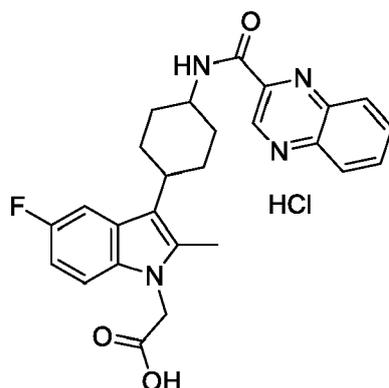
35

^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 171,0, 167,0, 158,2, 150,4, 147,7, 144,4, 134,6, 133,7, 130,6, 129,3, 128,0, 125,7, 125,0, 119,6, 116,4, 110,2, 108,1, 45,0, 36,0, 30,6, 27,5, 10,6; y

40

EM-ESI: m/z 460,0 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ejemplo 14: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinoxalin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético



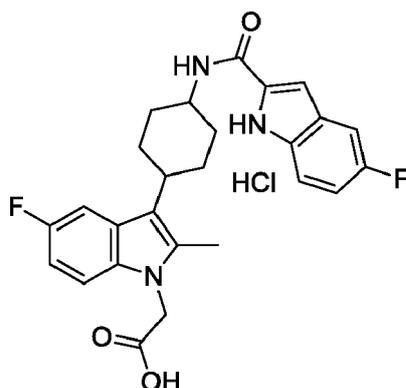
Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinoxalin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

- 5 Usando una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0,53 mmol), ácido quinoxalin-2-carboxílico (112 mg, 0,64 mmol), EDCI (154 mg, 0,80 mmol) y HOAT (182 mg, 1,34 mmol) en DCM (20 ml), y DIPEA (0,37 ml, 2,14 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (193 mg, 76%).
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 9,73 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 7,87-7,93 (m, 2H), 7,52 (dd, $J_1 = 10,1$ Hz, $J_2 = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,55-4,57 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H); y
- 15 EM-ESI: m/z 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinoxalin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético

- 20 Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinoxalin-2-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (187 mg, 0,39 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 1,97 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para obtener el producto en bruto como un sólido amarillo (181 mg, 92,5%, HPLC: 76,8%), luego se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (108 mg, 55,1%).
- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9,59 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,29-8,32 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,42 (dd, $J_1 = 10,2$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 6,80 (td, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,2$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,42-4,44 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H);
- 30 ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD): δ ppm 171,0, 162,5, 158,2, 143,7, 143,3, 140,5, 133,5, 131,9, 131,1, 130,1, 128,9, 126,8, 116,3, 109,1, 108,4, 104,5, 60,5, 44,7, 30,4, 26,8, 10,3; y
- EM-ESI: m/z 461,3 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

- 35 Ejemplo 15: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1H-indol-2-carboxamido)ciclohexil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



- 40 Etapa 1) 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1H-indol-2-carboxamido)ciclohexil)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (150 mg, 0,47 mmol), ácido 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxílico (101 mg, 0,57 mmol), EDCI (136 mg, 0,71 mmol) y HOAT (160 mg, 1,18 mmol) en DCM (12 ml), y DIPEA (0,33 ml, 1,88 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (149 mg, 65%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,38-7,41 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, *J*₁= 10,1 Hz, *J*₂= 2,3 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (td, *J*₁= 9,0 Hz, *J*₂= 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*= 7,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 4H), 1,78-1,87 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 480,3 [M+H]⁺.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

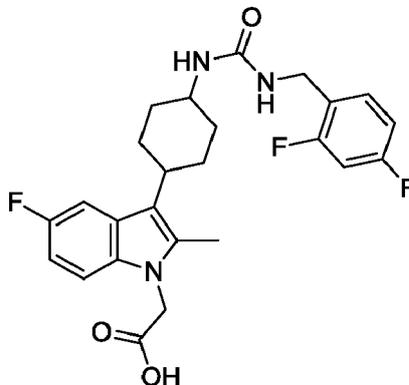
Usando una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (145 mg, 0,30 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (63 mg, 1,51 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (137 mg, 90,3%).

¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 11,70 (s, 1H), 8,29 (d, *J*= 5,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*₁= 10,6 Hz, *J*₂= 2,3 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,31 (dd, *J*₁= 8,9 Hz, *J*₂= 4,6 Hz, 1H), 7,06 (td, *J*₁= 9,3 Hz, *J*₂= 2,5 Hz, 1H), 6,86 (td, *J*₁= 9,1 Hz, *J*₂= 2,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,16-4,19 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,26 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,50-1,53 (m, 2H);

¹³C RMN (100 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 170,8, 161,3, 158,8, 134,2, 133,6, 127,7, 126,9, 116,5, 113,8, 112,1, 110,0, 108,1, 107,9, 105,7, 44,9, 35,9, 30,4, 27,4, 10,6; y

EM-ESI: *m/z* 466,0 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 16: ácido 2-(3-(4-(3-(2,4-difluorobencil)ureido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1): 2-(3-(4-(3-(2,4-difluorobencil)ureido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

A una disolución de CDI (107 mg, 0,64 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmol) gota a gota a ta, y luego se añadió una disolución de (2,4-difluorofenil)metanamina (0,08 ml, 0,64 mmol) en THF anhidro (3 ml) gota a gota lentamente. Se agitó la mezcla a ta durante 40 min, luego se añadió 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0,53 mmol). Se sometió a reflujo la muestra resultante a 75°C durante 5 h y se lavó con ácido clorhídrico diluido (10 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V)= 2/1 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (50 mg, 19%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,35-7,41 (m, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,05 (dd, *J*₁= 8,8 Hz, *J*₂= 4,4 Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 3H), 5,02-5,07 (m, 1H), 4,96-4,97 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,42 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,69-2,72 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,93-1,98 (m, 4H), 1,67-1,72 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 488,4 [M+H]⁺.

Etapa 2) ácido 2-(3-(4-(3-(2,4-difluorobencil)ureido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

Usando una disolución de 2-(3-(4-(3-(2,4-difluorobencil)ureido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (48 mg, 0,10 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml), e hidróxido de litio monohidratado

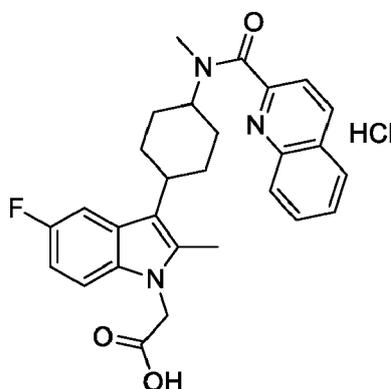
(21 mg, 0,49 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (36 mg, 77%).

^1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,41-7,45 (m, 2H), 7,17 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,82 (td, $J_1=9,1$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,00-4,02 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 2H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD): δ ppm 171,4, 161,7, 159,1, 158,1, 156,6, 133,7, 130,3, 127,1, 116,2, 110,8, 110,6, 108,7, 107,7, 104,0, 44,3, 31,1, 26,9, 9,0; y

EM-ESI: m/z 474,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(*N*-metilquinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (17a) y clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(*N*-metilquinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (17b)



Etapa 1) 2-(3-(4-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (270 mg, 1,2 mmol), metil(4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (290 mg, 1,1 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (1,0 ml, 6,1 mmol) y TFA (0,26 ml, 3,2 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido verde claro (490 mg, 94%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,37 - 7,43 (m, 4H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,29 - 4,32 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,94 - 2,99 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 1H), 1,78 - 1,85 (m, 3H); y

EM-ESI: m/z 467,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(metilamino)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una mezcla de 2-(3-(4-(((benciloxi)carbonil)(metil)amino)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (490 mg, 2,9 mmol) y Pd/C al 10% (50 mg, 0,02 mmol) en metanol (10 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (300 mg, 86%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,39 (dd, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 1H), 6,85 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,80 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,75 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,99 (m, 2H), 1,50 - 1,62 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 333,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(*N*-metilquinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(metilamino)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (150 mg, 0,45 mmol), ácido quinolin-2-carboxílico (94 mg, 0,54 mmol), EDCI (130 mg, 0,68 mmol), HOAT (154 mg, 1,13 mmol), DCM (14 ml) y DIPEA (0,32 ml, 1,81 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (195 mg, 88%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,27 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J_1=9,0$ Hz,

$J_2= 2,3$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,36 - 2,28 (m, 5H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 4H); y
EM-ESI: m/z 488,4 [M+H]⁺.

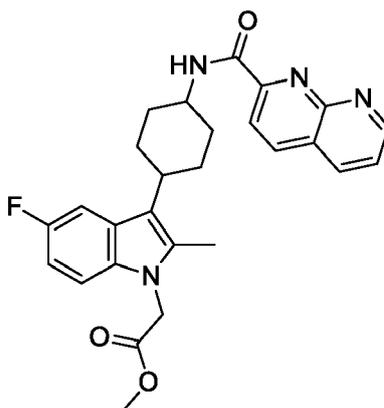
5 Etapa 4) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(*N*-metilquinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(*N*-metilquinolin-2-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (194 mg, 0,40 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), e hidróxido de litio monohidratado (83 mg, 1,99 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para obtener el producto en bruto como un sólido amarillo (163 mg, 86%). Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto 17b como un sólido amarillo (100 mg, HPLC: 87,78%, Tr: 11,33 min) y el compuesto 17a como un sólido rojo (20 mg, HPLC: 96,70%, Tr: 10,65 min).

15 Compuesto 17b: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, $J= 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J= 7,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (dd, $J_1= 8,8$ Hz, $J_2= 4,4$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J= 8,8$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,98 - 2,94 (m, 1H), 2,40 - 2,36 (m, 1H), 2,30 (s a, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 4H), 1,88 - 1,76 (m, 4H); y

20 EM-ESI: m/z 474,3 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 18: 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (18a) y 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (18b)



25 Usando 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,79 mmol), ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico (164 mg, 0,94 mmol), EDCI (226 mg, 1,18 mmol), HOAT (267 mg, 1,96 mmol), DCM (15 ml) y DIPEA (0,55 ml, 3,14 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para obtener el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 1/2 para dar el compuesto 18a (158 mg, 42%) como un aceite espeso amarillo y el compuesto 18b (80 mg, 22%) como un sólido blanco.

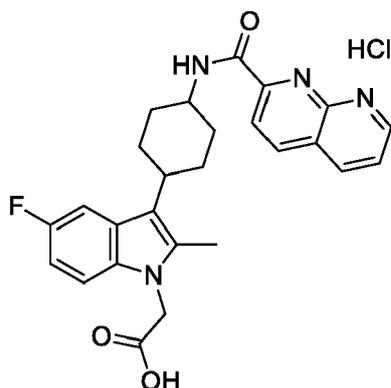
35 Compuesto 18b: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,21 (dd, $J_1= 4,1$, $J_2= 1,8$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J_1= 8,2$, $J_2= 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J_1= 8,2$, $J_2= 4,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J_1= 10,2$, $J_2= 2,3$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1= 8,8$, $J_2= 4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J_1= 8,9$, $J_2= 2,3$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,93 - 1,90 (m, 2H), 1,58 - 1,54 (m, 2H); y

40 EM-ESI: m/z 475,3 [M+H]⁺.

45 Compuesto 18a: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,23 (dd, $J_1= 4,1$ Hz, $J_2= 1,9$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J= 6,3$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J_1= 8,2$ Hz, $J_2= 1,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J_1= 8,2$ Hz, $J_2= 4,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J_1= 10,1$ Hz, $J_2= 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J_1= 8,8$ Hz, $J_2= 4,3$ Hz, 1H), 6,82 (td, $J_1= 9,0$ Hz, $J_2= 2,3$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,39 - 4,41 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 1,88 - 1,79 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 475,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: clorhidrato de ácido 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



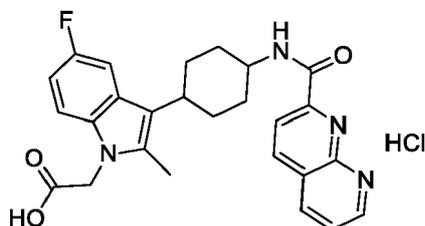
5 A una disolución de 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (18a) (152 mg, 0,32 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 1,60 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 45°C. Después de ajustar a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido amarillo (70 mg, 44%, Tr de HPLC: 9,13 min).

10 ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,24 (s, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,73 (d, *J*= 7,3 Hz, 1H), 8,61 (d, *J*= 6,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,06 - 4,03 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,13 - 2,11 (m, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H), 1,65 - 1,64 (m, 2H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 171,0, 163,5, 157,8, 155,3, 154,3, 153,3, 140,5, 138,1, 134,7, 133,6, 124,4, 119,8, 116,0, 110,4, 108,2, 64,6, 44,6, 35,5, 30,3, 10,8; y

15 EM-ESI: *m/z* 461,2 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 20: clorhidrato de ácido 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



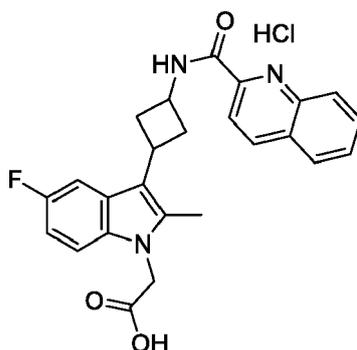
20 A una disolución de 2-(3-(4-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (18b) (80 mg, 0,17 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (35 mg, 0,84 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 45°C. Después de ajustar a pH aproximadamente 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido amarillo (70 mg, 83,6%, Tr de HPLC: 9,30 min).

25 ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,22 - 9,21 (m, 1H), 8,69 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,59 (dd, *J*₁= 8,1 Hz, *J*₂= 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*₁= 8,1 Hz, *J*₂= 4,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*₁= 10,5 Hz, *J*₂= 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*₁= 8,8 Hz, *J*₂= 4,5 Hz, 1H), 6,87 (td, *J*₁= 9,0 Hz, *J*₂= 2,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,15 - 4,12 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 4H), 1,77 - 1,70 (m, 4H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 171,0, 163,3, 157,9, 155,2, 154,4, 153,4, 140,2, 138,1, 134,6, 133,7, 124,3, 123,9, 120,1, 115,6, 110,3, 108,2, 64,6, 48,7, 45,0, 33,2, 30,9, 10,7; y

35 EM-ESI: *m/z* 461,2 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 21: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(quinolin-2-carboxamido)ciclobutil)-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo

5 Usando una disolución de clorhidrato de 3-aminociclobutanona (500 mg, 4,11 mmol) en DCM (20 ml), DIPEA (3,6 ml, 20,56 mmol) y cloroformiato de bencilo (1,7 ml, 12,34 mmol) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (617 mg, 68%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,37 - 7,33 (m, 5H), 5,22 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 220,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2) 2-(3-(3-(((benciloxi)carbonyl)amino)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (278 mg, 1,25 mmol) y (3-oxociclobutil)carbamato de bencilo (250 mg, 1,14 mmol) en DCM (16 ml), silicano de trietilo (1,00 ml, 6,27 mmol) y TFA (0,27 ml, 3,65 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (276 mg, 57%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,38-7,36 (m, 4H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,29 (dd, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,06 - 5,04 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 2,86 - 2,84 (m, 2H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H); y

25 EM-ESI: m/z 425,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) 2-(3-(3-aminociclobutil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

30 Usando una disolución de 2-(3-(3-(((benciloxi)carbonyl)amino)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (615 mg, 1,45 mmol) en un disolvente mixto de metanol (8 ml) y DCM (6 ml), y Pd/C (62 mg) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (365 mg, 86%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 7,47 (dd, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J_1=9,1$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H); y

EM-ESI: m/z 291,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Etapa 4) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(quinolin-2-carboxamido)ciclobutil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(3-(3-aminociclobutil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,62 mmol), ácido quinolin-2-carboxílico (129 mg, 0,74 mmol), EDCI (178 mg, 0,93 mmol), HOAT (211 mg, 1,55 mmol), DCM (15 ml) y DIPEA (0,43 ml, 2,48 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (172 mg, 62%).

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,49 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,16 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,62 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,34 (s, 3H); y

50 EM-ESI: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(quinolin-2-carboxamido)ciclobutil)-1H-indol-1-il)acético

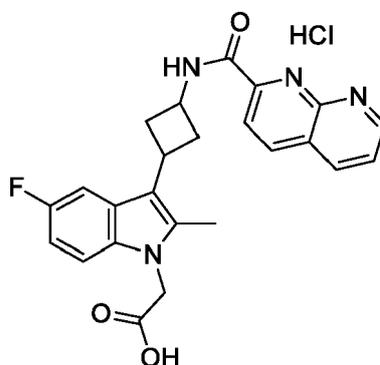
Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(3-(quinolin-2-carboxamido)ciclobutil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (167 mg, 0,37 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml), hidróxido de litio monohidratado (87 mg, 1,87 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (141 mg, 80,5%).

¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*₁ = 10,5 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz, 1H), 6,89 (td, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,56 - 4,52 (m, 1H), 3,61 - 3,59 (m, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 171,0, 164,3, 158,1, 156,6, 151,1, 146,6, 138,2, 135,4, 133,7, 130,9, 129,7, 129,2, 128,5, 128,4, 127,5, 127,4, 119,4, 113,0, 110,3, 108,4, 104,7, 60,2, 44,9, 40,4, 29,5, 10,7; y

EM-ESI: *m/z* 432,2 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 22: clorhidrato de ácido 2-(3-(3-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 2-(3-(3-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(3-(3-aminociclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (172 mg, 0,59 mmol), ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico (124 mg, 0,71 mmol), EDCI (170 mg, 0,89 mmol), HOAT (202 mg, 1,48 mmol), DCM (15 ml) y DIPEA (0,41 ml, 2,37 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (150 mg, 56%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,20 (dd, *J*₁ = 4,2 Hz, *J*₂ = 1,9 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*₁ = 9,9 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 4,3 Hz, 1H), 6,89 (td, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); y

EM-ESI: *m/z* 447,9 [M+H]⁺.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(3-(3-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

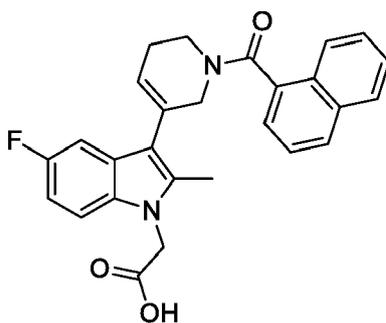
Usando una disolución de 2-(3-(3-(1,8-naftiridin-2-carboxamido)ciclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (143 mg, 0,32 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml), e hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 1,60 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido rojo (120 mg, 80%).

¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 9,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,25 - 9,24 (m, 1H), 8,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,67 - 8,65 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*₁ = 10,5 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 4,5 Hz, 1H), 6,89 (td, *J*₁ = 9,2 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,57 - 4,53 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 2H), 2,63 - 2,61 (m, 2H), 2,31 (s, 3H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 170,9, 164,0, 158,1, 156,6, 154,7, 154,2, 153,8, 140,1, 139,0, 135,5, 133,7, 127,5, 124,3, 124,0, 120,7, 112,9, 110,3, 108,4, 104,7, 44,9, 42,4, 36,9, 25,9, 10,6; y

EM-ESI: *m/z* 433,3 [M+H-HCl]⁺.

Ejemplo 23: ácido 2-(3-(1-(1-naftoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-(1-naftoil)piperidin-3-ona

5 Usando ácido 1-naftoico (350 mg, 2,03 mmol), clorhidrato de piperidin-3-ona (331 mg, 2,44 mmol), EDCI (585 mg, 3,05 mmol), HOAT (692 mg, 5,08 mmol), DCM (20 ml) y DIPEA (1,4 ml, 8,13 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un aceite espeso incoloro (380 mg, 73%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,90-7,94 (m, 2H), 7,73-7,83 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,39-7,46 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,78-3,79 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,58 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,19-2,22 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 1H); y

EM-ESI: m/z 254,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2) 2-(3-(1-(1-naftoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (346 mg, 1,56 mmol), 1-(1-naftoil)piperidin-3-ona (360 mg, 1,42 mmol), DCM (20 ml), silicano de trietilo (1,25 ml, 7,81 mmol) y TFA (0,34 ml, 4,55 mmol) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (390 mg, 59%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,91-7,94 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 6,96 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J_1 = 9,7$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (td, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,17-4,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,51-2,58 (m, 3H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); y

25 EM-ESI: m/z 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

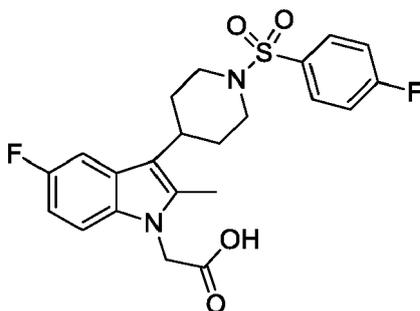
Etapa 3) ácido 2-(3-(1-(1-naftoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

30 Usando una disolución de 2-(3-(1-(1-naftoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (383 mg, 0,84 mmol) en un disolvente mixto de THF (14 ml) y agua (7 ml), e hidróxido de sodio (167 mg, 4,20 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (360 mg, 97%).

35 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,03-8,04 (m, 1H), 7,99-8,00 (m, 1H), 7,80-7,81 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 2,43-2,51 (m, 3H), 2,08-2,12 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 172,5, 170,9, 158,3, 135,6, 134,2, 133,5, 133,3, 129,8, 129,3, 129,0, 127,9, 127,1, 125,8, 125,2, 125,0, 124,7, 122,7, 113,8, 112,7, 110,6, 45,6, 27,0, 10,9; y

40 EM-ESI: m/z 443,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

45

Etapa 1) 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona

A una disolución de ácido 4-fluorobenzenosulfónico (300 mg, 1,71 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (300 mg, 2,55 mmol) a ta. Después de agitar durante 10 min, se añadió DMF (1 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y se concentró. A una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (230 mg, 1,71 mmol) y trietilamina (690 mg, 6,82 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió el residuo anterior a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1 h y se concentró. Se lavó el residuo con agua (15 ml) y se filtró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 68%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,80-7,84 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 258,10 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (285 mg, 1,28 mmol) y 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona (300 mg, 1,17 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron silicano de trietilo (1,0 ml, 6,41 mmol) y TFA (0,28 ml, 3,73 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se extrajo la fase acuosa con DCM (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar un producto sólido blanco (200 mg, 37%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,83-7,87 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,98-4,01 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,17-2,25 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 463,05 [M+H]⁺.

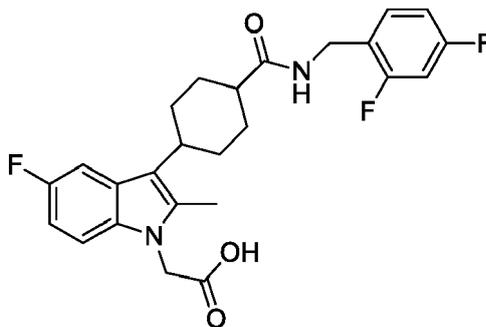
Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,42 mmol) e hidróxido de sodio (85 mg, 2,12 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) durante 2 h a 50°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se lavó el residuo con un disolvente mixto de EtOAc y PE (V/V = 3/1) y se secó para dar un producto sólido blanco (110 mg, 57%).

¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 12,96 (s a, 1H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,47-2,53 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 170,9, 165,9, 164,2, 157,8, 156,3, 135,1, 133,6, 133,4, 131,1, 126,6, 117,2, 114,1, 110,5, 108,1, 103,8, 47,2, 44,9, 33,20, 30,9, 10,5; y

EM-ESI: *m/z* 449,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: ácido 2-(3-(4-((2,4-difluorobencil)carbamoyl)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acéticoEtapa 1) *N*-(2,4-difluorobencil)-4-oxociclohexanocarboxamida

A una disolución de ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (300 mg, 2,11 mmol), (2,4-difluorofenil)metanamina (360 mg,

2,53 mmol), EDCI (800 mg, 4,22 mmol) y HOAT (576 mg, 4,22 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (1,1 ml, 6,33 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 h a ta y luego se lavó con agua (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar un producto sólido blanco (430 mg, 76%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,29-7,35 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,49-2,57 (m, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,11-2,18 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 268,10 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(3-(4-((2,4-difluorobencil)carbamoil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (270 mg, 1,24 mmol) y *N*-(2,4-difluorobencil)-4-oxociclohexanocarboxamida (300 mg, 1,12 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron silicano de trietilo (1,0 ml, 6,17 mmol) y TFA (0,23 ml, 3,59 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), y se extrajo la fase acuosa con DCM (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar un producto sólido blanco (200 mg, 37%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,42-7,48 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 3H), 6,01-6,05 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09-2,22 (m, 4H), 1,61-1,75 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 473,30 [M+H]⁺.

Etapa 3) ácido 2-(3-(4-((2,4-difluorobencil)carbamoil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

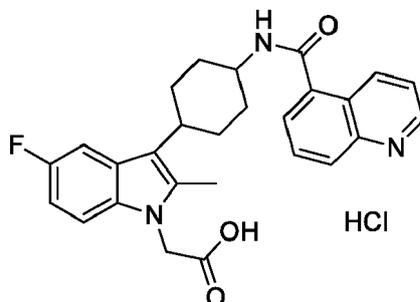
Se agitó una disolución de 2-(3-(4-((2,4-difluorobencil)carbamoil)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,42 mmol) e hidróxido de sodio (85 mg, 2,12 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) durante 2 h a 50°C. Después de ajustar el pH de la mezcla a 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (180 mg, 93%).

¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 8,31-8,34 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,70-2,74 (m, 1H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,15 -2,21 (m, 2H), 2,05-2,07 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,40-1,44 (m, 2H);

¹³C RMN (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 175,4, 171,1, 158,1, 155,8, 134,2, 133,6, 130,9, 126,8, 123,3, 116,6, 111,7, 110,3, 108,1, 107,8, 104,3, 104,0, 103,7, 44,9, 37,8, 35,9, 28,7, 10,4; y

EM-ESI: m/z 459,10 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (26a) y clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (26b)



Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (26-1a) y (26-1b)

A una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,58 mmol), ácido quinolin-5-carboxílico (100 mg, 0,58 mmol), EDCI (220 mg, 1,15 mmol) y HOAT (120 mg, 0,87 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió DIPEA (0,3 ml, 1,73 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 h a ta y se lavó con agua (10 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 1/2 para dar el compuesto 26-1a (100 mg, 36%) y el compuesto 26-1b (100 mg, 36%) como sólidos blancos.

Compuesto 26-1a: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,97-8,99 (m, 1H), 8,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,49-4,54 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,82-2,88 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,22 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 474,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 26-1b: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,93-8,95 (m, 1H), 8,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 10,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,34 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 474,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético (26a)

Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (26-1a) (95 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de sodio (42 mg, 1,0 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 1 h a 50°C . Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (85 mg, 85,5%, Tr de HPLC: 5,07 min).

^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,91-8,96 (m, 2H), 8,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 6,83 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,29-4,32 (m, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 460,00 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

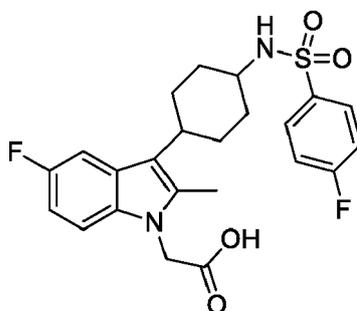
Etapa 3) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acético (26b)

Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(quinolin-5-carboxamido)ciclohexil)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (26-1b) (95 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de sodio (45 mg, 1,10 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 1 h a 50°C . Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (95 mg, 90,8%, Tr de HPLC: 5,11 min).

^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 9,19-9,26 (m, 2H), 8,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 7,99-8,03 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,9, 4,2$ Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,07-4,14 (m, 1H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 4H), 1,75-1,77 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 460,00 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

Ejemplo 27: ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (27a) y ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (27b)



Etapa 1) 4-fluoro-N-(4-oxociclohexil)benzenosulfonamida

Usando ácido 4-fluorobencenosulfónico (300 mg, 1,70 mmol), DCM (5 ml), cloruro de tionilo (300 mg, 2,55 mmol), DMF (1 ml), clorhidrato de 4-aminociclohexanona (310 mg, 2,04 mmol) y una disolución de trietilamina (690 mg, 6,82 mmol) en DCM (5 ml) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 24 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg, 39%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,91-7,95 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 3,56-3,65 (m, 1H), 2,28-2,43 (m, 4H), 2,03-2,10 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H); y

5 EM-ESI: *m/z* 272,20 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (27-1a) y 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (27-1b)

10 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (160 mg, 0,73 mmol) y 4-fluoro-*N*-(4-oxociclohexil)bencenosulfonamida (180 mg, 0,66 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron silicano de trietilo (0,6 ml, 3,65 mmol) y TFA (0,16 ml, 2,12 mmol) gota a gota respectivamente a 0°C. Se agitó la mezcla durante 2 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), y se extrajo la fase acuosa con DCM (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo
15 mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 3/1 para dar el compuesto 27-1a (102 mg, 32%) como un sólido blanco y el compuesto 27-1b (100 mg, 32%) como un sólido blanco.

20 Compuesto 27-1a: ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,97-7,99 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,86 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,67 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 477,00 [M+H]⁺.

25 Compuesto 27-1b: ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,94-7,97 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,60-2,66 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,29-1,37 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 477,00 [M+H]⁺.

30 Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (27a)

Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (27-1a) (90 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de sodio (79 mg, 1,89 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 1 h a 50°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante
35 con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (70 mg, 80%, Tr de HPLC: 7,59 min).

40 Compuesto 27a: ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,95-8,00 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 463,30 [M+H]⁺.

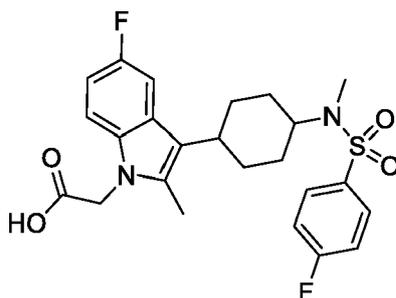
45 Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (27b)

Se agitó una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (27-1b) (90 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de sodio (79 mg, 1,89 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 1 h a 50°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante
50 con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (80 mg, 92%, Tr de HPLC: 7,20 min).

55 Compuesto 27b: ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,92-7,95 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,82 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H), 1,31-1,36 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 463,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-*N*-metilfenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-*N*-metilfenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

5 A una disolución de ácido 4-fluorobencenosulfónico (110 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (120 mg, 0,93 mmol) a ta. Después de agitar durante 10 min, se añadió DMF (1 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y se concentró. A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(metilamino)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (136 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (250 mg, 2,43 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el residuo anterior a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 1/1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg, 90%).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,86-7,92 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,07 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,32-2,34 (m, 3H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,66-1,82 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 491,95 [M+H]⁺.

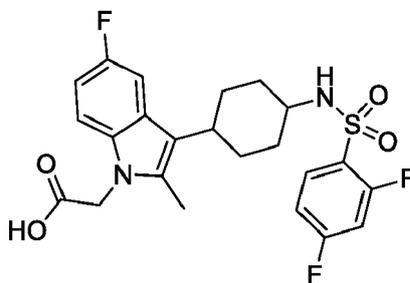
20 Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-*N*-metilfenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

A una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-*N*-metilfenilsulfonamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,37 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (80 mg, 1,83 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (5 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto sólido amarillo claro (158 mg, 90%).

25 ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,89-8,00 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 4,89-4,91 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,25-2,27 (m, 3H), 1,98-2,11 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 477,00 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 29 ácido 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (29a) y ácido 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (29b)



40 Etapa 1) 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (29-1a) y 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (29-1b)

A una disolución de ácido 2,4-difluorobencenosulfónico (170 mg, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (134 mg, 1,13 mmol) a ta. Después de agitar durante 10 min, se añadió DMF (1 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y se concentró. A una disolución de 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,57 mmol) y trietilamina (0,48 ml, 3,39 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el residuo anterior a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron.

Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 3/1 para dar el compuesto 29-1a (25 mg, 9%) como un sólido blanco y el compuesto (29-1b) (21 mg, 7%) como un sólido blanco.

5 Compuesto 29-1a: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,94 - 7,98 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 - 3,75 (m, 1H), 2,66 - 2,71 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,88 (m, 2H), 1,61 - 1,66 (m, 4H); y

EM-ESI: m/z 495,75 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Compuesto 29-1b: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,98 - 8,02 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 10,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 6,85 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 - 3,35 (m, 1H), 2,62 - 2,67 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 2,03 (m, 2H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 1,77 - 1,79 (m, 2H), 1,35 - 1,41 (m, 2H); y

15 EM-ESI: m/z 495,70 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) ácido 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético (29a)

20 Se agitó una disolución de 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (29-1a) (60 mg, 0,12 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25 mg, 0,61 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 30 min a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (56 mg, 94%, Tr de HPLC: 7,55 min).

25 Compuesto 29a: ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 10,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 1H), 7,27 - 7,30 (m, 2H), 6,86 (td, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,47 - 3,50 (m, 1H), 2,64 - 2,68 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,09 - 2,16 (m, 2H), 1,69 - 1,71 (m, 2H), 1,59 - 1,63 (m, 2H), 1,35 - 1,37 (m, 2H);

30 ^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 156,0, 134,5, 133,6, 132,3, 126,9, 116,2, 112,7, 110,1, 108,1, 106,3, 104,9, 60,2, 48,5, 44,9, 35,7, 31,5, 26,7, 21,2, 14,5, 10,4; y

EM-ESI: m/z 481,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

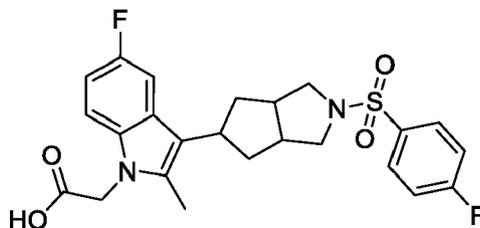
Etapa 3) ácido 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético (29b)

35 Se agitó una disolución de 2-(3-(4-(2,4-difluorofenilsulfonamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (29-1b) (50 mg, 0,1 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22 mg, 0,5 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) durante 1 h a 50°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1,0 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar un producto sólido blanco (45 mg, 93%, Tr de HPLC: 7,29 min).

45 Compuesto 29b: ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 6,82 (td, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,32 - 3,48 (m, 1H), 2,59 - 2,64 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,82 - 1,89 (m, 2H), 1,75 - 1,78 (m, 2H), 1,56 - 1,59 (m, 2H), 1,38 - 1,45 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 481,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30: ácido 2-(5-fluoro-3-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



50 Etapa 1) 5-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-3-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo

55 Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (1,3 g, 5,90 mmol), 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de bencilo (1,0 g, 3,9 mmol), DCM (20 ml), silicano de trietilo (3,4 ml, 21,0 mmol) y TFA (0,92 ml, 12,0 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (717 mg, 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 - 7,42 (m, 5H), 7,21 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 - 3,68 (m, 2H), 3,47 - 3,58 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 - 2,21 (m, 2H), 1,85 - 1,96 (m, 2H); y

5

EM-ESI: *m/z* 465,25 [M+H]⁺.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

10 Usando 5-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de bencilo (720 mg, 1,6 mmol), metanol (10 ml) y Pd/C (51 mg) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un aceite espeso amarillo claro (400 mg, 93%).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,86 (td, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,09 - 3,18 (m, 1H), 2,85 - 2,92 (m, 4H), 2,65 - 2,71 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 331,10 [M+H]⁺.

20 Etapa 3) 2-(5-fluoro-3-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

25 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,61 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (110 mg, 0,57 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante 3 h y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 2/1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (217 mg, 79%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 - 7,93 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,25 - 3,27 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 1H), 3,05 - 3,09 (m, 2H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 489,20 [M+H]⁺.

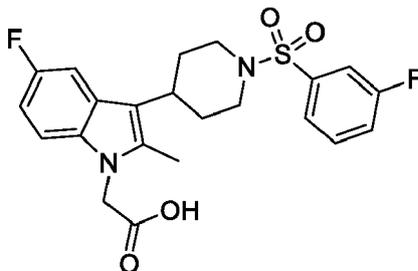
35 Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

40 Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (212 mg, 0,43 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (65 mg, 1,55 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido amarillo (196 mg, 95%).

45 ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm 7,89 - 7,93 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,16 - 3,19 (m, 3H), 2,92 - 2,95 (m, 2H), 2,65 - 2,72 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 2,11 (m, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 475,20 [M+H]⁺.

Ejemplo 31: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



50

Etapa 1) 1-((3-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-ona

55 Usando clorhidrato de piperidin-4-ona (500 mg, 3,68 mmol), DMF (10 ml), TEA (1,4 ml, 10,0 mmol) y cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo (624 mg, 3,21 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (625 mg, 74%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,49 - 7,61 (m, 3H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 3,44 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 258,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (283 mg, 1,28 mmol), 1-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona (300 mg, 1,17 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (1,05 ml, 6,59 mmol) y TFA (0,29 ml, 3,90 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (492 mg, 91%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,35 (td, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,00 - 4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,63 - 2,70 (m, 1H), 2,44 - 2,51 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 1,76 - 1,80 (m, 2H); y

15

EM-ESI: m/z 463,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

20

Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (491 mg, 1,06 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (156 mg, 3,7 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (371 mg, 78%).

25

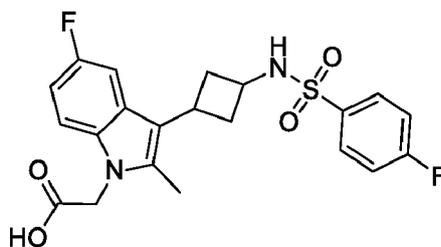
^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (td, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 9,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,99 - 4,01 (m, 2H), 2,63 - 2,68 (m, 1H), 2,46 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 1,75 - 1,77 (m, 2H); y

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ ppm 184,9, 172,6, 163,3, 161,6, 158,4, 156,8, 138,8, 133,3, 130,9, 126,8, 123,3, 120,0, 119,9, 115,0, 114,8, 114,8, 109,3, 108,8, 104,6, 47,2, 44,4, 34,1, 30,8, 10,5; y

30

EM-ESI: m/z 449,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Ejemplo 32: ácido 2-(5-fluoro-3-(3-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclobutil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



40 Etapa 1) 2-(5-fluoro-3-(3-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclobutil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

40

Usando ácido 4-fluorobencenosulfónico (186 mg, 1,05 mmol), DCM (10 ml), cloruro de tionilo (165 mg, 1,38 mmol), DMF (6 ml), 2-(3-(3-aminociclobutil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,69 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (105 mg, 34%).

45

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,91 - 7,95 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 1H), 2,26 - 2,78 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 - 2,27 (m, 2H); y

50 EM-ESI: m/z 449,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-3-(3-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclobutil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

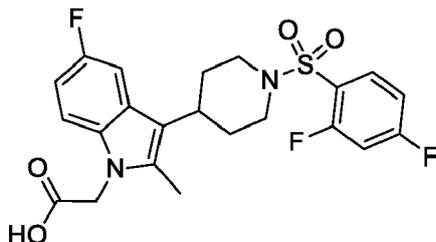
55 Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(3-(4-fluorofenilsulfonamido)ciclobutil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (95 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (45 mg, 1,06 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (3 ml) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 28 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg, 99%).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,33 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,92 (m, 2H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 3,12 - 3,18 (m, 1H), 2,18 - 2,29 (m, 4H), 2,16 (s, 3H);

5 ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 170,4, 168,2, 165,4, 162,92 158,0, 155,7, 138,1, 134,9, 133,2, 129,5, 126,6, 116,4, 111,98, 110,0, 109,9, 108,0, 107,7, 103,8, 103,6, 64,2, 54,8, 44,4, 37,0, 30,1, 24,9, 18,5, 13,4, 10,0; y

EM-ESI: m/z 435,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 33: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



15 Etapa 1) 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando ácido 2,4-difluorobencenosulfónico (237 mg, 1,22 mmol), DCM (5 ml), cloruro de tionilo (240 mg, 2,02 mmol), DMF (1 ml), 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (255 mg, 0,84 mmol) y una disolución de trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) en DCM (10 ml) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 28 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (174 mg, 43%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,90 - 7,96 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 10,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 3H), 6,88 (td, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,04 - 4,07 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,66 - 2,78 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 - 2,26 (m, 2H), 1,78 - 1,81 (m, 2H); y

25 EM-ESI: m/z 481,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

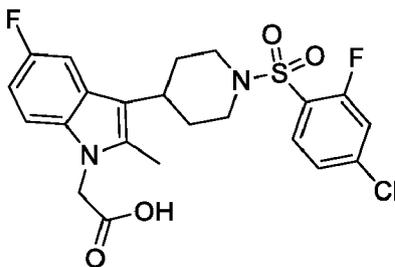
30 Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-difluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (170 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (147 mg, 3,5 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 28 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (158 mg, 95%).

35 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,92 - 7,96 (m, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,37 - 7,39 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 10,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 9,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,85 - 3,87 (m, 2H), 2,86 - 2,91 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 2H);

40 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 166,5, 164,8, 160,4, 158,7, 156,3, 135,1, 133,6, 126,6, 122,3, 114,1, 113,1, 110,5, 108,3, 106,9, 103,6, 67,4, 60,2, 46,8, 44,9, 33,1, 31,1, 25,5, 21,2, 14,5, 10,5, 9,3; y

EM-ESI: m/z 467,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



45 Etapa 1) 1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona

Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (500 mg, 3,71 mmol), DMF (10 ml), TEA (0,8 ml, 6,0 mmol) y

cloruro de 4-cloro-2-fluorobenceno-1-sulfonilo (700 mg, 3,06 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (764 mg, 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 3,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 292,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (171 mg, 0,77 mmol), 1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-ona (200 mg, 0,69 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,6 ml, 4,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,18 ml, 2,4 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (207 mg, 60%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,03 - 4,07 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,66 - 2,78 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16 - 2,26 (m, 2H), 1,78 - 1,82 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 497,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

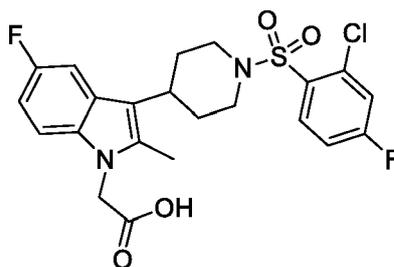
Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((4-cloro-2-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (200 mg, 0,41 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (96 mg, 2,29 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (193 mg, 99%).

^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 2,86 - 2,92 (m, 1H), 2,71 - 2,76 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,71 (m, 2H); y

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 159,6, 157,9, 156,3, 139,9, 135,1, 133,6, 132,6, 126,6, 124,5, 118,9, 114,1, 110,5, 108,3, 103,8, 46,8, 44,9, 33,1, 31,1, 10,5; y

EM-ESI: m/z 483,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 35: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-ona

Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (500 mg, 3,71 mmol), DMF (10 ml), TEA (0,8 ml, 6,0 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (700 mg, 3,06 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (636 mg, 67%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,12 - 8,16 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 3,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 292,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (171 mg, 0,77 mmol), 1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-ona (200 mg, 0,69 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,6 ml, 4,0 mmol) y TFA (0,18 ml, 2,4 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un

sólido blanco (292 mg, 86%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,12 - 8,16 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,10 - 7,15 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,75 - 2,92 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 2,24 (m, 2H), 1,75 - 1,80 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 497,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

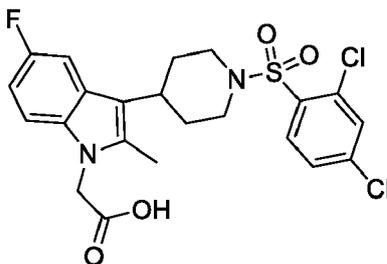
Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((2-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (285 mg, 0,57 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (186 mg, 4,43 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (254 mg, 94%).

^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,12 - 8,14 (m, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,86 - 3,90 (m, 2H), 2,89 - 2,96 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,65 - 1,68 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 165,3, 163,6, 157,8, 156,3, 135,1, 134,6, 133,6, 133,3, 126,6, 120,4, 115,7, 114,2, 110,6, 108,3, 103,7, 46,7, 44,9, 33,2, 31,3, 10,6; y

EM-ESI: m/z 483,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 36: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona

Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (264 mg, 1,95 mmol), DMF (10 ml), TEA (0,8 ml, 6,0 mmol) y cloruro 2,4-diclorobenceno-1-sulfonylo (440 mg, 1,79 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (533 mg, 88%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H).

EM-ESI: m/z 308,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (160 mg, 0,73 mmol), 1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona (200 mg, 0,65 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,6 ml, 4,0 mmol) y TFA (0,16 ml, 2,2 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (314 mg, 94%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,70 - 2,92 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 2,24 (m, 2H), 1,75 - 1,80 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 513,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((2,4-diclorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (300 mg, 0,58 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (146 mg, 3,46 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un

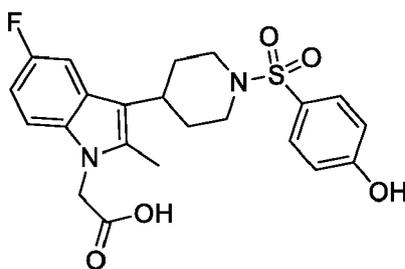
sólido blanco (287 mg, 98%).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 10,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (td, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,86 - 3,89 (m, 2H), 2,89 - 3,00 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,65 - 1,69 (m, 2H);

^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 158,1, 155,8, 138,9, 135,6, 133,6, 132,6, 128,5, 126,6, 114,0, 110,5, 108,2, 107,9, 103,6, 46,7, 45,4, 33,2, 31,4, 10,6; y

EM-ESI: m/z 499,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 37: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperidin-4-ona

A una disolución de ácido 4-hidroxibencenosulfónico (1,0 g, 5,7 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,62 ml, 8,6 mmol) a ta. Después de agitar durante 30 min, se añadió DMF (5 ml) a la mezcla a 0°C. Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y se concentró. A una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (1,2 g, 8,6 mmol) y trietilamina (7,2 ml, 51,6 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se le añadió el residuo anterior a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 3/1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg, 14%).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,41 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 256,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (185 mg, 0,84 mmol), 1-((4-hidroxifenil)sulfonil) piperidin-4-ona (190 mg, 0,74 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,65 ml, 4,1 mmol) y TFA (0,18 ml, 2,4 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (314 mg, 92%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,73 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 10,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,62 - 2,68 (m, 1H), 2,41 - 2,46 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 1,73 - 1,76 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); y

EM-ESI: m/z 461,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((4-hidroxifenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (280 mg, 0,3 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (128 mg, 3,04 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (263 mg, 97%).

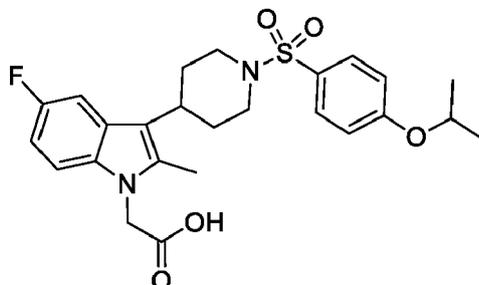
^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 10,53 (s a, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 10,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 (td, $J = 12,6, 5,5$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,74 - 3,78 (m, 2H), 2,73 - 2,79 (m, 1H), 2,34 - 2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 1,64 - 1,67 (m, 2H);

^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 162,1, 157,8, 156,3, 135,1, 133,5, 130,3, 126,75, 126,6, 116,2, 114,2,

110,5, 108,3, 103,9, 60,2, 47,3, 44,8, 33,2, 31,1, 21,2, 14,5, 10,6; y

EM-ESI: m/z 447,20 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 38: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



10 Etapa 1) ácido 4-isopropoxibencenosulfónico

Se agitó una mezcla de ácido 4-hidroxibencenosulfónico (2,0 g, 12 mmol), hidróxido de sodio (960 mg, 24 mmol), 2-bromopropano (3,0 g, 24 mmol) y DMF anhidra (15 ml) en un tubo de sellado de 50 ml a 80°C durante 24 h y luego se concentró. Se diluyó el residuo con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) para retirar impurezas. Se ajustó la fase acuosa con ácido clorhídrico (1,0 mol/l) a pH 6 y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,8 g, 68%).

¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,65 - 4,74 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H); y

20 EM-ESI: m/z 215,20 [M-H]⁻.

Etapa 2) 1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-ona

25 Usando ácido 4-isopropoxibencenosulfónico (1,0 g, 4,6 mmol), DCM (10 ml), cloruro de tionilo (0,5 ml, 7,0 mmol), DMF (5 ml), clorhidrato de piperidin-4-ona (932 mg, 6,9 mmol) y una disolución de trietilamina (4,0 ml, 28 mmol) en DMF anhidra (20 ml) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 37 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (327 mg, 25%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,60 - 4,66 (m, 1H), 3,38 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 2,53 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H); y

EM-ESI: m/z 298,30 [M+H]⁺.

35 Etapa 3) 2-(5-fluoro-3-(1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (110 mg, 0,48 mmol), 1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-ona (130 mg, 0,44 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,4 ml, 3,0 mmol) y TFA (0,1 ml, 1,0 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 73%).

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,05 - 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (td, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,65 - 4,71 (m, 1H), 3,97 - 4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64 - 2,70 (m, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 2,27 (m, 2H), 1,75 - 1,81 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H); y

45 EM-ESI: m/z 503,505 [M+H]⁺.

Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

50 Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((4-isopropoxifenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (150 mg, 0,3 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (63 mg, 1,5 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (142 mg, 97%).

55 ¹H RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,73 - 4,79 (m, 1H), 3,77 - 3,81 (m, 2H), 2,75

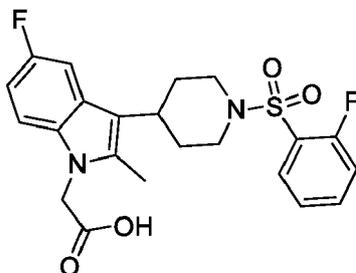
- 2,81 (m, 1H), 2,39 - 2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 2,04 (m, 2H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H);

^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO) δ 170,8, 161,5, 155,9, 135,1, 133,6, 130,1, 127,7, 126,7, 116,0, 114,2, 110,1, 108,3, 103,9, 70,4, 47,2, 44,9, 33,3, 31,1, 22,1, 10,6; y

5

EM-ESI: m/z 489,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



10

Etapa 1) 1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona

15

Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-4-ona (500 mg, 3,68 mmol), DMF (10 ml), TEA (1,4 ml, 10,0 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonyl (580 mg, 2,98 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (693 mg, 83%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,88 - 7,92 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 6,1$ Hz, 4H), 2,56 (t, $J = 6,2$ Hz, 4H); y

20

EM-ESI: m/z 258,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-3-(1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

25

Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (180 mg, 0,81 mmol), 1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-ona (200 mg, 0,78 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,64 ml, 4,0 mmol) y TFA (0,18 ml, 2,4 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (294 mg, 84%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,07 - 4,10 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,75 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 2H), 1,75 - 1,80 (m, 2H); y

35

EM-ESI: m/z 463,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

40

Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((2-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (290 mg, 0,62 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (133 mg, 3,14 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (276 mg, 98%).

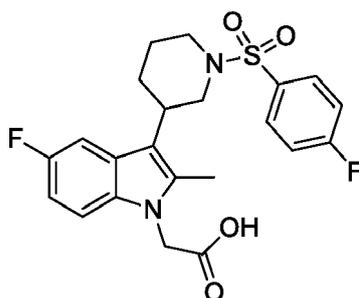
45

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,78 - 7,89 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 10,3, 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,86 - 3,90 (m, 2H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 2,70 - 2,76 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 1,65 - 1,69 (m, 2H);

50

EM-ESI: m/z 449,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 40: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) clorhidrato de piperidin-3-ona

- 5 A una disolución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 13 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió a disolución de HCl en EtOAc (4 M, 10 ml). Se agitó la mezcla a ta durante 1,5 h y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,8 g, 100%).

EM-ESI: m/z 100,25 [M+H-HCl]⁺.

10

Etapa 2) 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-ona

- Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-3-ona (800 mg, 5,9 mmol), DMF (5 ml), TEA (2,6 ml, 19,0 mmol) y cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (870 mg, 4,5 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (514 mg, 33%).

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 2H), 3,62(s, 2H), 3,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 2H); y

EM-ESI: m/z 258,25 [M+H]⁺.

20

Etapa 3) 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

- Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (96 mg, 0,43 mmol), 1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-ona (100 mg, 0,39 mmol), DCM (5 ml), silicano de trietilo (0,4 ml, 3,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,0 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (83 mg, 46%).

25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 2H), 7,06 - 7,09 (m, 2H), 6,86 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,93 - 3,96 (m, 1H), 3,79 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,37 (m, 1H), 1,86 - 1,91 (m, 4H); y

30

EM-ESI: m/z 463,20 [M+H]⁺.

Etapa 4) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

- Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (80 mg, 0,17 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (57 mg, 1,36 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 94%).

40

¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,82 - 7,84 (m, 2H), 7,45 - 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 6,85 (td, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,74 - 3,76 (m, 1H), 3,53 - 3,55 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 2,66 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,50 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 1,92 (m, 1H), 1,81 - 1,84 (m, 1H), 1,65 - 1,70 (m, 2H).

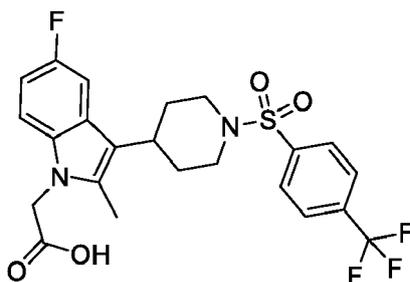
45

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO) δ 170,92, 165,8, 164,1, 157,9, 156,4, 135,9, 133,6, 130,9, 126,5, 117,13, 116,9, 111,9, 110,6, 108,4, 104,4, 67,4, 50,7, 46,1, 44,9, 34,9, 30,8, 29,1, 25,6, 10,6; y

EM-ESI: m/z 449,20 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 41: ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-ona

- 5 Usando una disolución de clorhidrato de piperidin-3-ona (500 mg, 3,70 mmol), DMF (5 ml), TEA (1,4 ml, 10,0 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (724 mg, 2,96 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 1 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (753 mg, 75%).

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H), 2,57 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H); y

EM-ESI: m/z 308,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

- 15 Usando 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (160 mg, 0,72 mmol), 1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-ona (200 mg, 0,65 mmol), DCM (10 ml), silicano de trietilo (0,6 ml, 4,0 mmol) y TFA (0,16 ml, 2,2 mmol) y según el método descrito en la etapa 2) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (258 mg, 77%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 10,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,01 - 4,04 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,64 - 2,70 (m, 1H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 - 2,30 (m, 2H), 1,79 - 1,82 (m, 2H); y

25 EM-ESI: m/z 513,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3) ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acético

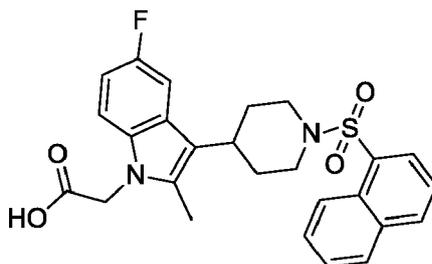
- 30 Usando una mezcla de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,49 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (106 mg, 2,53 mmol) en un disolvente mixto de THF (5 ml) y agua (5 ml) y según el método descrito en la etapa 3) del ejemplo 24 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (230 mg, 94%).

35 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): 8,06 - 8,09 (m, 4H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,87 - 3,89 (m, 2H), 2,81 - 2,85 (m, 1H), 2,53 - 2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,96 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,67 (m, 2H);

40 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 170,9, 157,8, 156,3, 140,8, 135,1, 133,5, 133,3, 128,9, 127,1, 126,6, 124,8, 123,0, 114,1, 110,5, 108,3, 103,8, 67,4, 47,2, 44,8, 33,0, 31,0, 25,5, 10,5; y

EM-ESI: m/z 499,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 42: ácido de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acético



45

Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,69 ml, 4,93 mmol) a 20°C, y luego se añadió una disolución de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo (745 mg, 3,29 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 3 h a ta y se lavó con agua (10 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con un gradiente de PE/EtOAc ((V/V) = 3/1, 2/1) para dar un producto sólido blanco (307 mg, 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 4,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*₁ = 10,0 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 6,84 (td, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,71 - 1,68 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 495,3 [M+H]⁺.

Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acético

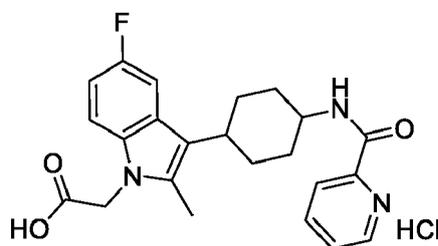
A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(naftalen-1-ilsulfonil)piperidin-4-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (292 mg, 0,59 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (124 mg, 2,95 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,5 h a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1 N), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2) y se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido blanco (260 mg, 91%).

¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,03 - 4,01 (m, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,62 - 1,60 (m, 2H);

¹³C RMN (150 MHz, CD₃OD): δ ppm 171,1, 158,1, 134,7, 133,8, 130,1, 129,0, 124,0, 114,2, 108,9, 107,9, 46,1, 43,9, 33,8, 30,7, 8,9; y

EM-ESI: *m/z* 481,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(picolinamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (43a) y clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(picolinamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético (43b)



Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(picolinamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

Usando 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (280 mg, 0,88 mmol), ácido picolínico (130 mg, 1,05 mmol), EDCI (253 mg, 1,32 mmol), HOAT (300 mg, 2,20 mmol), DCM (15 ml) y DIPEA (0,61 ml, 3,52 mmol) y según el método descrito en la etapa 4) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (302 mg, 79%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,88 (td, *J*₁ = 7,7 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,07 (dd, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 4,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,46 - 4,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 2,13 - 2,10 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 4H); y

EM-ESI: *m/z* 424,3 [M+H]⁺.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(picolinamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acético

Usando una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(4-(picolinamido)ciclohexil)-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (292 mg, 0,69 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml), hidróxido de litio monohidratado (145 mg, 3,45 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para obtener un producto en bruto como un sólido blanco (268 mg, 87%). Se separó el producto en bruto para dar el compuesto (43a) como un sólido pompadour (50 mg, HPLC: 94,01%) y el compuesto (43b) como un sólido amarillo claro (150 mg, HPLC: 96,42%).

Compuesto (43a): ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ ppm 8,56 - 8,55 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 7,4 Hz,

1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,29 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=4,2$ Hz, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,08 - 4,06 (m, 1H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 2,19 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 2H);

5 ^{13}C RMN (150 MHz, CD_3OD): δ ppm 171,0, 164,0, 158,2, 156,7, 149,6, 148,1, 137,7, 133,5, 133,3, 127,0, 126,4, 122,2, 115,9, 108,9, 108,5, 108,3, 104,6, 44,6, 35,8, 33,5, 31,3, 29,6, 10,3; y

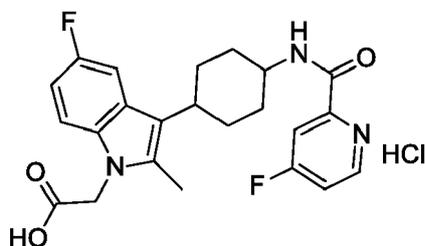
EM-ESI: m/z 410,9 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

10 Compuesto (43b): ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,75 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,69 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,34 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 2H);

15 ^{13}C RMN (100 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 170,9, 163,3, 158,2, 155,9, 150,5, 148,9, 138,6, 134,6, 133,8, 127,2, 122,1, 116,1, 110,5, 108,2, 108,0, 104,2, 45,0, 44,0, 34,9, 30,0, 26,9, 10,5; y

EM-ESI: m/z 410,9 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

20 Ejemplo 44: clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoropicolinamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoropicolinamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

25 Usando 2-(3-(4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (277 mg, 0,87 mmol), ácido 4-fluoropicolínico (147 mg, 1,04 mmol), EDCI (250 mg, 1,31 mmol), HOAT (296 mg, 2,18 mmol), DCM (15 ml) y DIPEA (0,61 ml, 3,48 mmol) y según el método descrito en la etapa 1) del ejemplo 4 para preparar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 33%).

30 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,76 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,74 - 8,72 (m, 1H), 7,96 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J_1=10,4$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 6,88 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 2,09 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 4H); y

35 EM-ESI: m/z 442,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) clorhidrato de ácido 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoropicolinamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

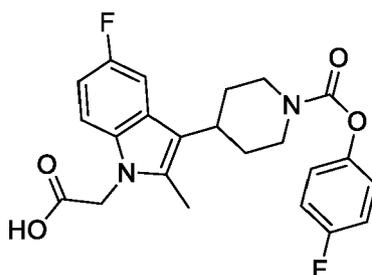
40 Usando una disolución de 2-(5-fluoro-3-(4-(4-fluoropicolinamido)ciclohexil)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo (120 mg, 0,27 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml), hidróxido de litio monohidratado (57 mg, 1,36 mmol) y según el método descrito en la etapa 5) del ejemplo 4 para obtener el producto como un sólido blanco (89 mg, 70%).

45 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8,76 - 8,74 (m, 1H), 8,71 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J_1=9,4$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,41 (dd, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, 1H), 6,83 (td, $J_1=9,1$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,24 - 4,23 (m, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,99 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,59 (m, 2H);

50 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 170,7, 169,0, 162,2, 157,9, 156,3, 153,9, 151,7, 134,4, 133,7, 126,7, 116,0, 114,4, 110,0, 109,7, 107,9, 104,0, 44,5, 44,1, 34,9, 29,8, 26,7, 9,8; y

EM-ESI: m/z 428,9 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

55 Ejemplo 45: ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenoxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético



Etapa 1) 4-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de 4-fluorofenilo

5 A una disolución de CDI (569 mg, 3,29 mmol) en THF anhidro (4 ml) se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,64 mmol) gota a gota a 18°C, y luego se añadió 4-fluorofenol (368 mg, 3,29 mmol) gota a gota lentamente. Se agitó la mezcla a 50°C durante 50 min, luego se añadió una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,82 mmol) en THF anhidro (10 ml). Se sometió a reflujo la muestra resultante a 75°C durante 21 h y se lavó con ácido clorhídrico diluido (10 ml x 3) hasta que la fase acuosa era ácida. Se extrajo la fase de residuo con EtOAc (15 ml x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc(V/V) = 3/1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (160 mg, 44%).

15 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,31 (dd, *J*₁ = 10,0 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 3H), 6,89 (td, *J*₁ = 8,9 Hz, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 2H); y

EM-ESI: *m/z* 443,9 [M+H]⁺.

20 Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenoxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

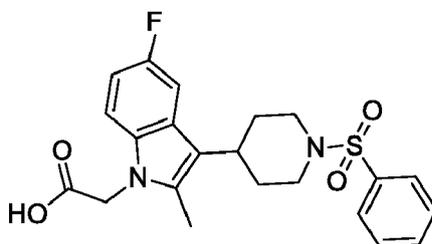
A una disolución de 4-(5-fluoro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-3-il)piperidin-1-carboxilato de 4-fluorofenilo (156 mg, 0,35 mmol) en un disolvente mixto de THF (8 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (74 mg, 1,76 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2). Se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido amarillo claro (150 mg, 99%).

30 ¹H RMN (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 7,36 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 4H), 6,86 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,21 - 4,19 (m, 1H), 4,05 - 4,02 (m, 1H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,72 - 1,70 (m, 2H);

¹³C RMN (150 MHz, *d*₆-DMSO): δ ppm 170,9, 160,5, 158,9, 157,9, 156,4, 153,3, 147,9, 135,0, 133,7, 126,7, 124,2, 116,2, 116,0, 114,6, 110,4, 108,3, 104,2, 60,2, 55,3, 44,9, 34,2, 10,7; y

35 EM-ESI: *m/z* 427,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 46: ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acético



40 Etapa 1) 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo

45 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,69 ml, 4,93 mmol) a 18°C, y luego se añadió una disolución de cloruro de bencenosulfonilo (0,42 ml, 3,29 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 4,5 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con un gradiente de PE/EtOAc (V/V) = 4/1 y 2/1 para dar un producto sólido blanco (272 mg, 74%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,86 - 7,84 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,12 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 1,77 - 1,73 (m, 2H); y

5 EM-ESI: m/z 445,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acético

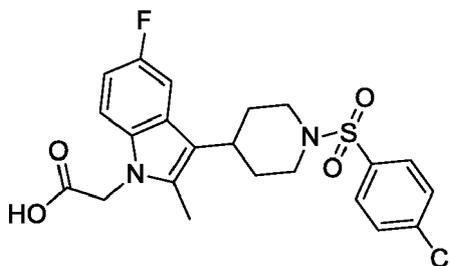
10 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (262 mg, 0,59 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (124 mg, 2,95 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2) y se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido blanco (243 mg, 95%).

15 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,83 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,07 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,86 - 3,84 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,48 - 2,46 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,63 (m, 2H);

20 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 172,5, 157,9, 136,9, 135,1, 133,6, 130,0, 127,9, 126,7, 114,2, 110,5, 108,3, 103,9, 55,4, 47,3, 44,9, 31,0, 10,6; y

EM-ESI: m/z 431,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 47: ácido 2-(3-(1-((4-clorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético



Etapa 1) 2-(3-(1-((4-clorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo

30 A una disolución de 2-(5-fluoro-2-metil-3-(piperidin-4-il)-1H-indol-1-il)acetato de metilo (250 mg, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TEA (0,69 ml, 4,93 mmol) a 20°C, y luego se añadió una disolución de cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonylo (693 mg, 3,29 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 5 h a ta y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE/EtOAc (V/V) = 4/1 para dar un producto sólido blanco (282 mg, 71%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,77 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J_1=10,0$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00 - 3,97 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 2H); y

40 EM-ESI: m/z 479,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2) ácido 2-(3-(1-((4-clorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

45 A una disolución de 2-(3-(1-((4-clorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (278 mg, 0,58 mmol) en un disolvente mixto de THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (122 mg, 2,90 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 h a 45°C. Después de ajustar a pH 1 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (10 ml x 2) y se concentraron las fases orgánicas combinadas para dar un producto sólido blanco (267 mg, 98%).

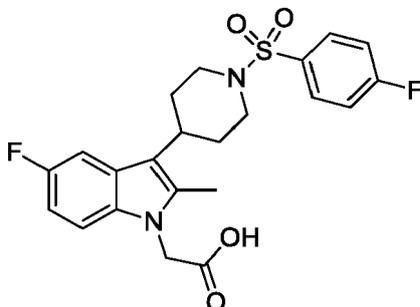
50 ^1H RMN (600 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 7,80 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,23 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=4,4$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J_1=10,2$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H), 6,80 (td, $J_1=9,1$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85 - 3,83 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,64 (m, 2H);

55 ^{13}C RMN (150 MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 170,7, 157,9, 138,6, 135,6, 135,0, 133,5, 129,8, 129,6, 114,1, 110,1, 108,2, 103,8, 54,7, 44,5, 33,3, 30,9, 10,0; y

EM-ESI: m/z 465,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48: la forma cristalina I del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

5



Etapa 1) Preparación de la forma cristalina I

10 Se describió el método de preparación en el ejemplo 24.

Etapa 2) Identificación de la forma cristalina I

15 (1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina I usando el aparato de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación Cu-K α , que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2 θ a 3,80°, 7,69°, 8,56°, 9,72°, 10,57°, 12,77°, 13,20°, 13,66°, 14,05°, 15,46°, 15,80°, 16,09°, 16,87°, 17,24°, 17,79°, 18,16°, 18,53°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 20,19°, 20,69°, 20,91°, 21,84°, 22,62°, 22,98°, 23,31°, 23,84°, 24,47°, 25,51°, 25,75°, 26,18°, 26,65°, 27,54°, 28,11°, 28,39°, 28,68°, 28,99°, 29,27°, 29,56°, 29,87°, 30,57°, 30,98°, 31,25°, 32,14°, 32,69°, 32,90°, 33,72°, 34,23° y 34,76°. El margen de error en 2 θ de los picos característicos era de \pm 0,2°.

20 (2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina I usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, que comprende picos endotérmicos a 123,99°C y 217,23°C. El margen de error en los picos de fusión era de \pm 3°C.

25 (3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina I usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, la razón de pérdida de peso era del 3,991%.

Ejemplo 49: la forma cristalina II del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

30

Etapa 1) Preparación de la forma cristalina II

35 Método uno: se calentó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (106 mg) y etanol (9,0 ml) a 80°C hasta que se disolvió el sólido completamente, manteniendo la temperatura a 80°C durante 80 min y luego deteniendo el calentamiento. Se enfrió la mezcla hasta a ta de manera natural y se filtró a vacío. Se lavó la torta de filtro con etanol (2,0 ml x 2) y se secó a vacío a ta para dar un sólido en polvo blanco (80 mg, 75%).

40 Método dos: se calentó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (63 mg) y etanol (4,0 ml) a 80°C hasta que se disolvió el sólido completamente, manteniendo la temperatura a 80°C durante 30 min y luego deteniendo el calentamiento. Se enfrió la mezcla rápidamente hasta 0°C. Después de 4 horas de cristalización por enfriamiento, se filtró la mezcla a vacío. Se lavó la torta de filtro con etanol (1,0 ml x 2) y se secó a vacío a ta para dar un sólido en polvo blanco (57 mg, 90,5%).

45 Etapa 2) Identificación de la forma cristalina II

50 (1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina II usando el apartado de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación Cu-K α , que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2 θ a 5,96°, 7,94°, 10,52°, 10,95°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 14,79°, 15,96°, 16,85°, 17,68°, 17,97°, 18,41°, 19,28°, 19,96°, 20,63°, 20,77°, 21,20°, 22,02°, 22,84°, 23,28°, 24,07°, 24,64°, 24,99°, 25,81°, 26,43°, 26,69°, 26,98°, 27,41°, 27,93°, 28,48°, 28,99°, 29,77°, 30,95°, 31,74°, 32,21°, 33,17°, 34,14°, 34,53°, 35,24°, 36,30°, 37,19°, 38,61° y 39,57°. El margen de error en 2 θ de los picos característicos era de \pm 0,2°.

55 (2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina II usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, que comprende picos endotérmicos a

142,11°C y 215,90°C. El margen de error en los picos de fusión era de $\pm 3^\circ\text{C}$.

(3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina II usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, la razón de pérdida de peso era del 9,054%.

Ejemplo 50: la forma cristalina III del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

Etapa 1) Preparación de la forma cristalina III

Se agitó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (57 mg) y *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml) a ta durante 15 min hasta que se disolvió el sólido completamente, y luego se le añadió agua a la mezcla (0,4 ml) gota a gota. Después de 4 horas de cristalización a ta, se filtró la mezcla a vacío. Se lavó la torta de filtro con agua (1,0 ml x 2) y se secó a vacío a ta para dar un sólido en polvo blanco (56 mg, 98,2%).

Etapa 2) Identificación de la forma cristalina III

(1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina III usando el apartado de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación $\text{Cu-K}\alpha$, que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2θ a $5,77^\circ$, $7,79^\circ$, $10,51^\circ$, $12,00^\circ$, $12,76^\circ$, $13,33^\circ$, $13,94^\circ$, $15,67^\circ$, $16,20^\circ$, $16,85^\circ$, $17,44^\circ$, $18,28^\circ$, $19,06^\circ$, $19,65^\circ$, $20,02^\circ$, $20,89^\circ$, $21,16^\circ$, $22,79^\circ$, $23,07^\circ$, $23,28^\circ$, $23,92^\circ$, $24,62^\circ$, $25,31^\circ$, $26,39^\circ$, $26,95^\circ$, $27,26^\circ$, $27,55^\circ$, $28,14^\circ$, $29,23^\circ$, $29,82^\circ$, $30,85^\circ$, $31,66^\circ$, $32,04^\circ$, $33,45^\circ$, $34,10^\circ$, $35,13^\circ$, $35,64^\circ$, $36,51^\circ$, $37,19^\circ$ y $37,97^\circ$. El margen de error en 2θ de los picos característicos era de $\pm 0,2^\circ$.

(2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina III usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, que comprende un pico endotérmico a $152,50^\circ\text{C}$. El margen de error en los picos de fusión era de $\pm 3^\circ\text{C}$.

(3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina III usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, la razón de pérdida de peso era del 13,58%.

Ejemplo 51: la forma cristalina IV del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

Etapa 1) Preparación de la forma cristalina IV

Se agitó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (55,5 mg) y dimetilsulfóxido (1,0 ml) a ta durante 15 min hasta que se disolvió el sólido completamente, y luego se le añadió agua a la mezcla (1,0 ml) gota a gota. Después de 4 horas de cristalización a ta, se filtró la mezcla a vacío. Se lavó la torta de filtro con agua (1,0 ml x 2) y se secó a vacío para dar un sólido en polvo blanco (44,5 mg, 80,2%).

Etapa 2) Identificación de la forma cristalina IV

(1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina IV usando el apartado de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación $\text{Cu-K}\alpha$, que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2θ a $6,11^\circ$, $8,05^\circ$, $10,54^\circ$, $10,87^\circ$, $12,16^\circ$, $13,24^\circ$, $14,13^\circ$, $15,12^\circ$, $16,09^\circ$, $16,83^\circ$, $17,42^\circ$, $18,19^\circ$, $18,93^\circ$, $19,72^\circ$, $19,98^\circ$, $20,57^\circ$, $20,98^\circ$, $21,76^\circ$, $23,10^\circ$, $23,68^\circ$, $24,11^\circ$, $24,43^\circ$, $24,82^\circ$, $25,93^\circ$, $26,30^\circ$, $26,60^\circ$, $26,85^\circ$, $27,27^\circ$, $27,52^\circ$, $27,96^\circ$, $28,46^\circ$, $29,01^\circ$, $29,29^\circ$, $30,04^\circ$, $30,94^\circ$, $31,69^\circ$, $32,43^\circ$, $33,12^\circ$, $34,18^\circ$, $34,72^\circ$, $35,49^\circ$, $35,89^\circ$, $36,37^\circ$, $36,99^\circ$, $37,41^\circ$, $37,97^\circ$ y $38,70^\circ$. El margen de error en 2θ de los picos característicos era de $\pm 0,2^\circ$.

(2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina IV usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, que comprende un pico endotérmico a $185,0^\circ\text{C}$. El margen de error en los picos de fusión era de $\pm 3^\circ\text{C}$.

(3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina IV usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$, la razón de pérdida de peso era del 16,09%.

Ejemplo 52: la forma cristalina V del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético

Etapa 1) Preparación de la forma cristalina V

Se calentó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1*H*-indol-1-il)acético (398 mg) y *t*-butanol (50,0 ml) a 80°C hasta que se disolvió el sólido completamente, manteniendo la temperatura a 80°C durante 5 horas y luego deteniendo el calentamiento. Se enfrió la mezcla hasta ta de manera natural y se filtró a vacío. Se secó la torta de filtro a vacío a ta para dar un sólido en polvo blanco (365 mg, 91,7%).

Etapa 2) Identificación de la forma cristalina V

(1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina V usando el apartado de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación Cu-K α , que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2 θ a 5,88°, 7,83°, 10,51°, 11,91°, 12,86°, 13,81°, 15,68°, 16,49°, 17,26°, 17,69°, 18,15°, 19,52°, 20,17°, 20,50°, 20,79°, 22,39°, 22,81°, 23,60°, 24,17°, 24,49°, 25,31°, 25,88°, 26,82°, 27,40°, 27,83°, 28,28°, 28,70°, 29,19°, 30,18°, 30,60°, 30,97°, 31,58°, 32,36°, 33,69°, 34,42°, 35,03°, 36,52° y 37,29°. El margen de error en 2 θ de los picos característicos era de \pm 0,2°.

(2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina V usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, que comprende picos endotérmicos a 159,91°C y 216,52°C. El margen de error en los picos de fusión era de \pm 3°C.

(3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina V usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, la razón de pérdida de peso era del 14,31%.

Ejemplo 53: la forma cristalina VI del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

Etapa 1) Preparación de la forma cristalina VI

Se calentó una mezcla de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (312,4 mg) e isopropanol (50 ml) a 70°C hasta que se disolvió el sólido completamente, manteniendo la temperatura a 70°C durante 30 min y luego deteniendo el calentamiento. Se enfrió la mezcla lentamente hasta ta. Después de 4 horas de cristalización, se filtró la mezcla a vacío. Se lavó la torta de filtro con isopropanol (2,0 ml x 2) y se secó a vacío a ta para dar un sólido en polvo blanco (296,5 mg, 94,9%).

Etapa 2) Identificación de la forma cristalina VI

(1) Se analizó e identificó el patrón de XRPD de la forma cristalina VI usando el apartado de difracción de rayos X de polvo (XRPD) Empyrean con radiación Cu-K α , que tenía los siguientes picos característicos expresados en grados 2 θ a 5,84°, 7,83°, 11,96°, 12,83°, 13,20°, 13,76°, 15,72°, 16,49°, 17,63°, 18,30°, 18,87°, 19,55°, 20,43°, 20,74°, 20,98°, 22,67°, 23,03°, 23,62°, 24,20°, 24,46°, 25,18°, 25,88°, 26,62°, 27,17°, 27,47°, 27,84°, 28,36°, 28,94°, 30,12°, 30,41°, 30,79°, 31,52°, 31,80°, 32,70°, 34,33°, 36,11° y 36,62°. El margen de error en 2 θ de los picos característicos era de \pm 0,2°.

(2) Se analizó e identificó el termograma de DSC de la forma cristalina VI usando el aparato de calorimetría diferencial de barrido (DSC) TA Q2000 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, que comprende picos endotérmicos a 153,83°C y 216,70°C. El margen de error en los picos de fusión era de \pm 3°C.

(3) Se analizó e identificó la curva de TGA de la forma cristalina V usando el aparato de análisis termogravimétrico (TGA) TA Q500 con una velocidad de barrido de 10°C/minuto, la razón de pérdida de peso era del 13,07%.

Ejemplo 54: la prueba de higroscopicidad de la forma cristalina del ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-il)acético

Se muestreó una cantidad apropiada de la muestra de prueba, y se detectó la higroscopicidad de la muestra de prueba en un instrumento de sorción dinámica de vapor. Los resultados del experimento son tal como se muestran en la tabla 7; el perfil de sorción dinámica de vapor de la forma cristalina I del compuesto representado por la fórmula (VI) es sustancialmente igual que el mostrado en la figura 19.

Tabla 7: Las pruebas de higroscopicidad de la forma cristalina I del compuesto representado por la fórmula VI

Muestra de prueba	Tasa de aumento en peso en % bajo una HR del 80%	Tasa de aumento en peso en % bajo una HR del 95%
Forma cristalina I	0,293	0,499

Conclusión: tal como puede observarse en la tabla 7 y la figura 19, la forma cristalina I tiene el 0,293% de aumento en peso bajo una humedad relativa (HR) del 80%, que pertenece a ligera higroscopicidad según el criterio de definición de ganancia de peso higroscópico, es decir, la forma cristalina I no es fácil que experimente deliquesencia en condiciones de alta humedad, lo que es conveniente para el almacenamiento a largo plazo de los fármacos.

Las características higroscópicas y la definición de ganancia de peso higroscópico se resumen en la tabla 8 (que deriva de la Farmacopea China 2010, anexo XIX J: Guideline on pharmaceutical hygroscopicity test, test conditions:

25°C±1°C, humedad relativa del 80%).

Tabla 8. Las características higroscópicas y la definición de ganancia de peso higroscópico

Características higroscópicas	Ganancia de peso higroscópico
Delicuescencia	que absorbe suficiente agua para formar un líquido
Alta higroscopicidad	el aumento en peso de la higroscopicidad es de no menos del 15%
Que tiene higroscopicidad	el aumento en peso de la higroscopicidad es de entre el 15% y el 2%
Ligera higroscopicidad	el aumento en peso de la higroscopicidad es de entre el 2% y el 0,2%
Sin o casi ninguna higroscopicidad	el aumento en peso de la higroscopicidad es de menos del 0,2%

5

Ensayo biológico

Ejemplo biológico 1: Actividad farmacológica *in vitro* del compuesto de la invención

10 1. Preparación de la disolución

Se pesó el compuesto de prueba con precisión y luego se disolvió en una cantidad adecuada de DMSO para preparar una disolución de reserva a una concentración de 10 mM; después de que fuera clara y transparente, se subensasó la disolución de reserva y se crióalmacenó a -20°C para su uso. Antes de las pruebas, se diluyó el compuesto de prueba con disolución salina equilibrada (tampón HBSS, que contiene ácido 4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-etanosulfónico a una concentración de 20 mM) hasta 5 veces la concentración de prueba.

15

2. Detección de FLIPR (análisis de obtención de imágenes de fluorescencia en tiempo real)

Se prepararon células CHO-K1/G con expresión estable del receptor CRTH2 hasta 5 veces la concentración de prueba y se sembraron en una placa de 384 pocillos, y se incubaron en una incubadora a 37°C/el 5% de CO₂. Después de incubar durante 18 horas, a las células en la placa de 384 pocillos se les añadió 20 µl de colorante seguido de la adición de 10 µl de disolución preparada de compuesto de prueba. Y luego se incubó la placa de células en la incubadora a 37°C/el 5% CO₂ durante 1 hora, que al final se equilibró a ta durante 15 min. Después de añadir 12,5 µl de agonista positivo (PGD₂) a una concentración de 5 veces la CE₈₀ a cada pocillo de la placa de células, se detectó el valor de UFR (intensidad de fluorescencia) del compuesto de prueba.

25

3. Análisis de los datos

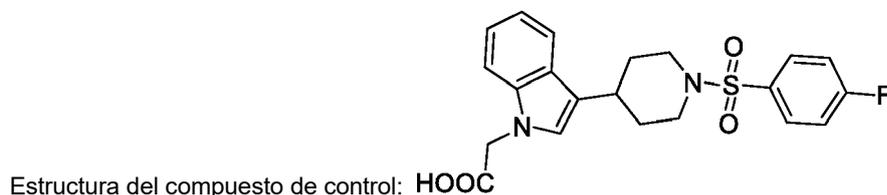
Se registraron los datos de ScreenWorks (versión 3.1), y se recogieron y analizaron usando software Excel y GraphPad Prism 6 para calcular los valores de CI₅₀.

30

Tabla 3. Actividad inhibidora contra CRTH2

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)	Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
2	673,7	26b	83,9
3	265	27b	57,3
4	306	28	138
6a	200	29b	79,5
7	776	32	33,7
8	657	33	80,4
9a	192	34	211
10	545	35	333
16	969	36	422
17a	600	37	137
17b	97,2	39	106
20	39,8	40	17,4
21	185	42	283
23	866	46	317
24	148	47	139
Compuesto de control	6190		

35



Conclusión: los datos enumerados en la tabla 3 indicaron que la mayoría de los compuestos de la invención tienen mejores actividades inhibitoras contra CRTH2 y obviamente mejores que el compuesto de control.

5 Ejemplo biológico 2: Detección de actividad farmacodinámica *in vivo*

El propósito del experimento era evaluar la eficacia farmacológica del compuesto de prueba en un modelo asmático inducido por OVA (ovoalbúmina) en ratas.

10 Método de prueba

1. Procedimiento de sensibilización

15 Agrupar el animal de manera aleatoria en el grupo de control, grupo de modelo y grupo administrado. En el primer, segundo y tercer día, se le administró al grupo de control 1 ml de PBS (disolución de tampón fosfato) mediante inyección intraperitoneal, y se les administró al grupo de modelo y grupo administrado una disolución de sensibilización (preparada mezclando 6 ml de OVA al 1% en disolución de tampón fosfato y 54 ml de disolución de alumbre a una razón de 1:9) mediante inyección intraperitoneal por día (1 ml por rata).

20 2. Administración y procedimiento de ataque

Desde el decimonoveno día, se administró al grupo administrado el compuesto de prueba a una dosis determinada mediante sonda nasogástrica, y se administró al grupo de control y grupo de modelo el disolvente a la dosis correspondiente mediante sonda nasogástrica, una vez al día durante tres días. Después de 1 hora de administración cada día, ataque al grupo de modelo y grupo administrado con OVA al 1% en disolución de tampón fosfato y el grupo de control con disolución de tampón fosfato durante 20 min.

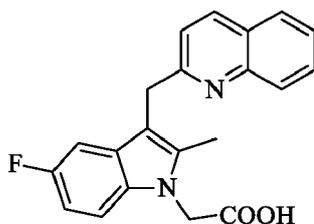
3. Detección de índice y recogida de muestra:

30 En el vigésimo tercer día, se anestesiaron los animales con pentobarbital sódico al 1% (60 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal. Se extrajeron muestras de sangre de la aorta abdominal bajo anestesia con pentobarbital sódico en tubos de EDTA-K2. Después de que se realizó intubación traqueal, se lavaron los pulmones de los animales con 3 ml de PBS que contenía FBS al 1% (suero bovino fetal) una vez, y luego se lavaron con 5 ml de PBS que contenía FBS al 1% al menos dos veces; se ajustó el volumen de las disoluciones de lavado combinadas a 15 ml. Se contaron las células totales en la disolución de lavado usando un hemacitómetro y un método de tinción con azul de tripano y luego se contaron diferencialmente los glóbulos blancos en la disolución de lavado.

4. Conclusión:

40 Tabla 4. Los resultados del recuento de glóbulos blancos

Grupo/Ejemplo	Número total de glóbulos blancos (x10 ⁵ /ml)	Granulocitos eosinófilos	
		Número (x10 ⁵ /ml)	Razón de inhibición
Grupo de control	56,100	13,77	100%
Grupo de modelo	352,280	222,700	0
OC000459	269,925	161,62	29,24%
Ejemplo 6a	247,350	153,75	33%
Ejemplo 24	272,775	145,82	36,8%
Ejemplo 27b	277,800	142,17	38,55%



Estructura de OC000459:

45 Los resultados indicaron que los compuestos de la invención tienen efecto inhibitor sobre el número total de glóbulos blancos y el número de granulocitos eosinófilos, y desempeñan un papel en la reducción del grado de inflamación y disminución de la enfermedad.

Ejemplo biológico 3: Método de detección de CL/EM/EM

Se realizó el análisis usando un espectrómetro de masas de CL/EM/EM serie 4000 QTRAPP equipado con bombas de inyección duales Agilent 1200, inyector automático 1290, horno de columna y fuente de ESI, detectando mediante el modo MRM de iones negativos. Se usó una columna Waters Xbridge C18 en el análisis, y la fase móvil consistió en la fase (A) (formiato de amonio 2 mM + disolución acuosa de amoniaco al 0,1%) y la fase (B) (formiato de amonio 2 mM + disolución acuosa de metanol-amoniaco al 0,1%), la velocidad de flujo fue de 0,4 ml/min, la temperatura de la columna fue de 40°C, la cantidad de inyección fue de 3 µl.

Ejemplo biológico 4: Detección de estabilidad metabólica del compuesto en microsoma del hígado

Se incubaron por separado una mezcla del compuesto y microsoma de hígado humano, una mezcla del compuesto y microsoma de hígado de perro o una mezcla del compuesto y microsoma de hígado de rata a 37°C, en una condición de pH 7,4. Las concentraciones de muestra en los diversos tiempos de incubación se detectaron mediante CL/EM/EM (el método descrito en el ejemplo biológico 3), se obtuvo una constante de velocidad representando gráficamente “Log[concentración de fármaco]” frente a “tiempo de incubación” en GraphPad Prism 5.01, y se calcularon la semivida del fármaco y la tasa de aclaramiento intrínseca; se evaluó la estabilidad metabólica del compuesto en microsoma del hígado basándose en la semivida del fármaco y la tasa de aclaramiento intrínseca. Los resultados fueron tal como se muestran en la tabla 5:

Tabla 5. Datos de estabilidad del compuesto de la invención en microsoma del hígado

Ejemplo n.º	Humano		Rata		Perro	
	Semivida del fármaco (min)	Tasa de aclaramiento (ml/min/kg)	Semivida del fármaco (min)	Tasa de aclaramiento (ml/min/kg)	Semivida del fármaco (min)	Tasa de aclaramiento (ml/min/kg)
24	681,60	2,55	180,10	13,79	2525,00	1,37

Los resultados indicaron que los compuestos de la invención tienen una ventaja en la estabilidad en microsoma del hígado en diversas especies, y tienen una tasa de aclaramiento menor.

Ejemplo biológico 5: Detección de PK

Se administró el compuesto de la invención a perros Beagle macho o ratas mediante inyección intravenosa (0,4 mg/kg) y sonda nasogástrica (1 mg/kg), respectivamente, se extrajeron muestras de sangre en el punto de tiempo de 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 y 36 h y luego se centrifugaron para obtener muestras de plasma. Las concentraciones del compuesto en muestras de plasma en diversos momentos se detectaron mediante CL/EM/EM (el método descrito en el ejemplo biológico 3), se calcularon los principales parámetros farmacocinéticos y se evaluaron propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la invención en perros Beagle o ratas. Los resultados fueron tal como se muestran en la tabla 6:

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de los compuestos de la invención en perros Beagle o ratas

Ejemplo n.º	Especie	Vía de administración del fármaco	T _{1/2} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{última} (h*ng/ml)	AUC _{inf} (h*ng/ml)
6a	Ratas	<i>i.v.</i>	1,57	2020	2680	2780
		<i>p.o.</i>	2,86	2110	5670	5940
24	Ratas	<i>i.v.</i>	3,40	757	991	1030
		<i>p.o.</i>	4,37	393	1710	1890
24	Perros	<i>i.v.</i>	4,72	3210	5400	5500
		<i>p.o.</i>	10,8	1160	6600	6920
27b	Ratas	<i>i.v.</i>	1,58	802	883	920
		<i>p.o.</i>	1,33	631	1600	1640
33	Ratas	<i>i.v.</i>	4,5	1300	2440	2500
		<i>p.o.</i>	4,52	1960	4090	4270

Los resultados indicaron que el compuesto de la invención tiene un mayor nivel de exposición.

Ejemplo biológico 6: Estudio de eosinofilia en las vías respiratorias de ratas Wistar inducida por DK-PGD2

Propósito: evaluación de los efectos inhibidores de los compuestos sobre el número total de glóbulos blancos y la eosinofilia en las vías aéreas de ratas Wistar inducida por DK-PGD2.

Procedimiento: observación del efecto terapéutico del fármaco a través de medicación preventiva. Operación específica: después de 0,5 h de administración de una dosis preventiva, se indujo eosinofilia al grupo administrado y

grupo de modelo con 100 μ l de DK-PGD2 mediante inyección por pulverización a través de las vías aéreas de las ratas, al grupo de blanco se le inyectó por pulverización una dosis correspondiente de solución salina normal; después de 24 h de moldeo, las ratas se sacrificaron mediante sangría de la aorta abdominal, exponiendo las vías respiratorias y el tórax, realizando el catéter de la tráquea y se lavaron los alveolos broncopulmonares con 8 ml de BSA al 1% en PBS dos veces, se recogieron los líquidos de lavado broncoalveolar (BALF) y se colocaron en un baño de hielo; después del frotis, las células se contaron de manera diferencial. La concentración del licor madre de DK-PGD2 era de 10 mg/ml, que se diluyó 5 veces para obtener 2 mg/ml. Se mostraron los resultados específicos en la tabla 9:

Tabla 9. Los efectos de los compuestos sobre el número total de glóbulos blancos y el número de granulocitos eosinófilos en BALF

Grupos	Dosificación mg/kg	El número total de glóbulos blancos	Granulocitos eosinófilos	
			C (10^5 /ml)	Tasa de inhibición
El grupo de blanco	/	1,115 \pm 0,17 ^{##}	0,0059 \pm 0,0001 ^{##}	100%
El grupo de modelo	/	3,189 \pm 0,32	0,3935 \pm 0,08	/
OC000459	10	2,427 \pm 0,25 [#]	0,1192 \pm 0,03 ^{##}	70,77%
Ejemplo 6a	10	1,634 \pm 0,30 ^{##}	0,0568 \pm 0,02 ^{##}	86,85%
Ejemplo 24	10	1,881 \pm 0,26 ^{##}	0,0804 \pm 0,02 ^{##}	80,77%
Ejemplo 27b	10	1,986 \pm 0,28 ^{##}	0,09597 \pm 0,04 ^{##}	76,76%

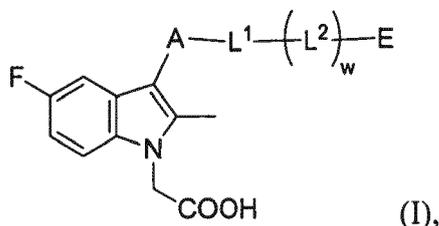
Nota: comparar con el grupo de modelo, # significa $P < 0,05$, ## significa $P < 0,01$. Según el análisis estadístico basándose en los datos experimentales, el número total de glóbulos blancos, el número de granulocitos eosinófilos del grupo de modelo es obviamente mucho mayor que el del grupo de blanco, lo que indica diferencias estadísticamente significativas (p) entre grupos, y el número de granulocitos eosinófilos en las vías aéreas de ratas Wistar puede aumentar significativamente inducido con DK-PGD2 mediante inyección por pulverización, el moldeo está disponible en el ensayo.

Los ejemplos 6a, 24 y 27b tienen mejores efectos inhibidores sobre el aumento del número total de glóbulos blancos y el número de granulocitos eosinófilos en las vías aéreas de ratas Wistar inducidos por DK-PGD2, cuyos efectos inhibidores sobre el número total de glóbulos blancos y el número de granulocitos eosinófilos son más fuertes que los de OC000459.

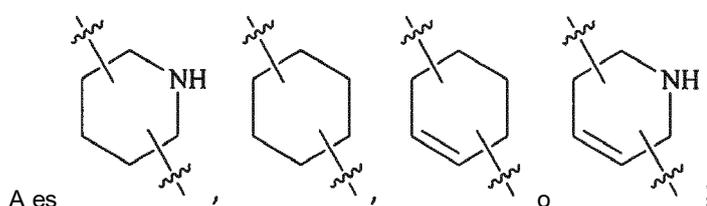
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5

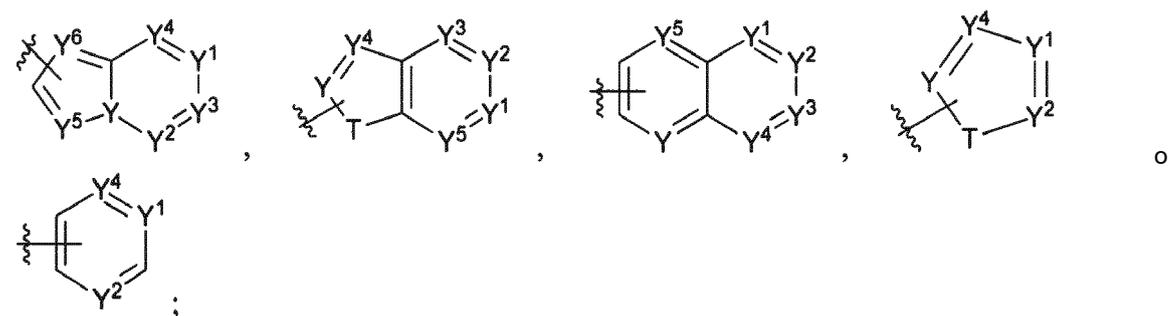


en la que



10

E es uno de los siguientes grupos monovalentes:



15

en los que cada Y, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵ e Y⁶ es independientemente N o CH;

cada T es independientemente -O-, -S-, -NH- o -CH₂-; y

20

cada uno de los grupos monovalentes está opcional e independientemente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 R^{2c} independientes;

25

L¹ es -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -CH₂-, -CH(OH)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

30

cada L² es independientemente un enlace, -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -C(=O)O-, -N(R¹)-C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)- o -(CH₂)_n-C(=O)-;

35

w es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

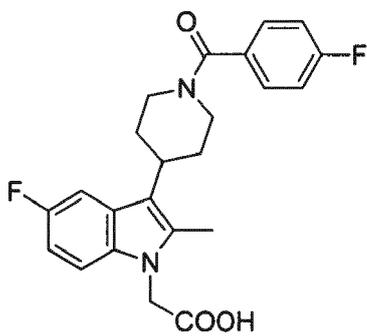
cada t es independientemente 0, 1 ó 2;

cada R¹ es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄ o hidroxilo; y

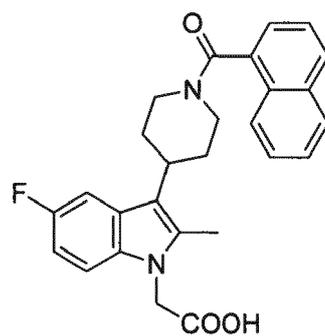
40

cada R^{2c} es independientemente H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, nitro, amino, ciano, halógeno, alcoxilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilacilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, sulfo, aminosulfonilo o aminoacilo.

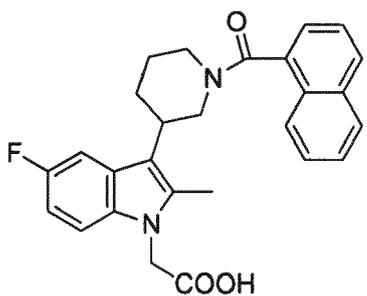
2. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IIa) o estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



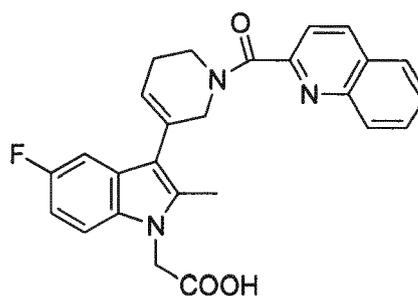
(1),



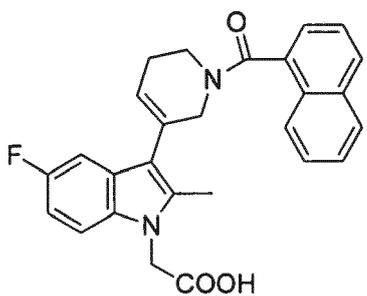
(2),



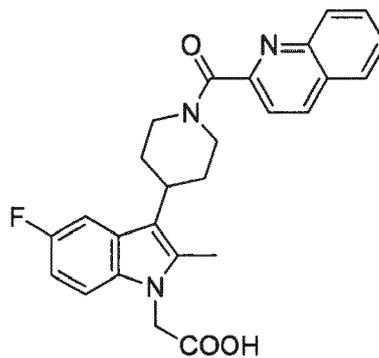
(3),



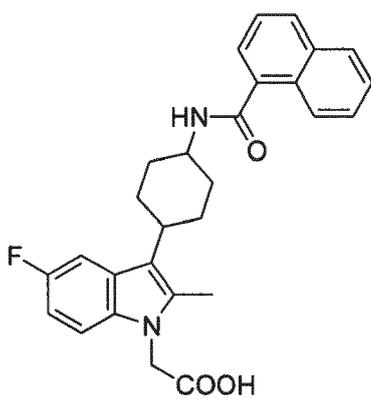
(4),



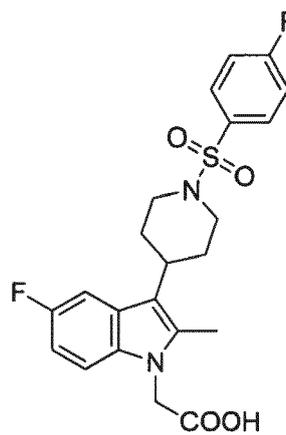
(5),



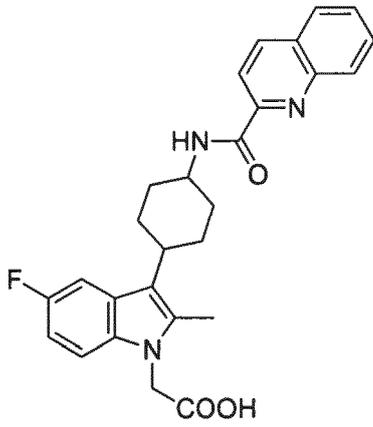
(6),



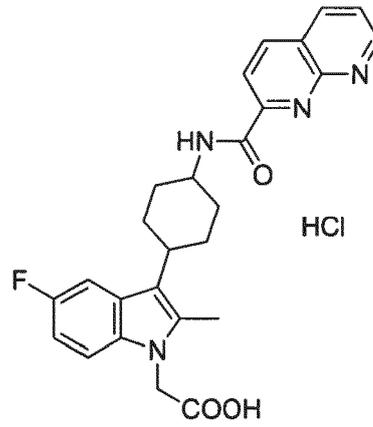
(7),



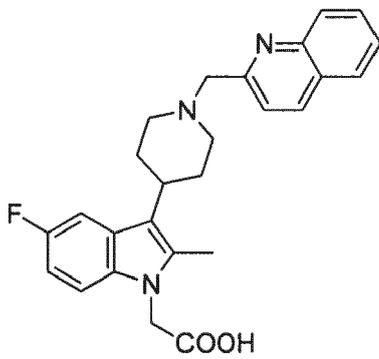
(8),



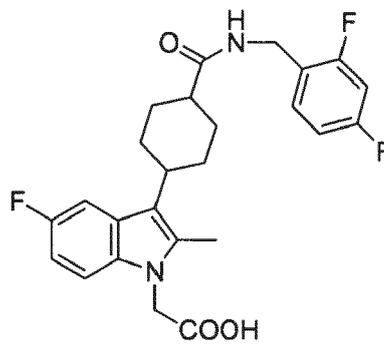
(9),



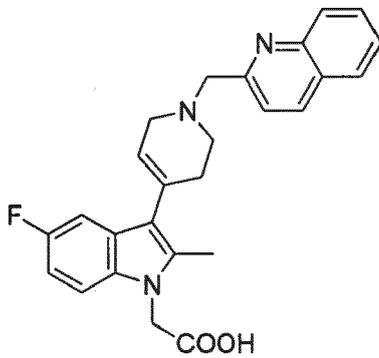
(10),



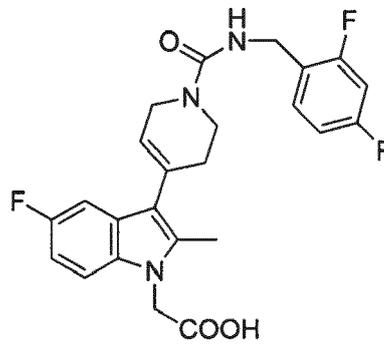
(11),



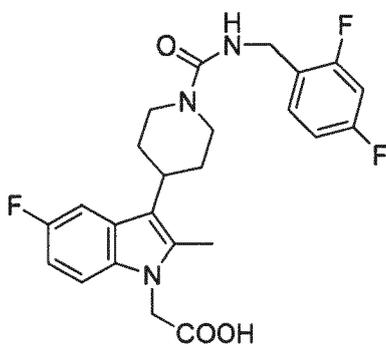
(12),



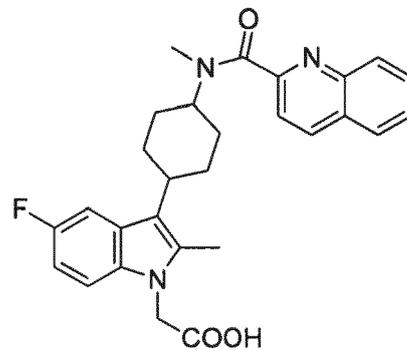
(13),



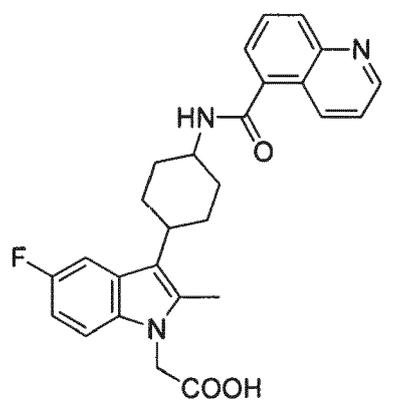
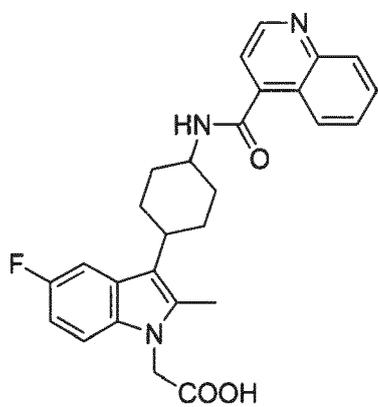
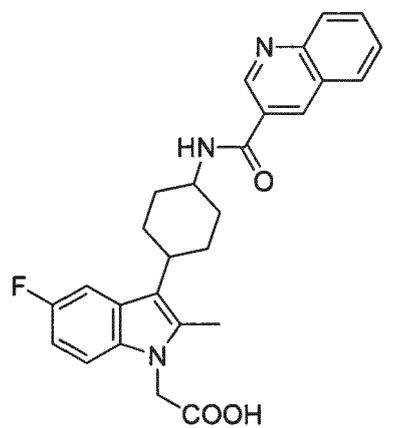
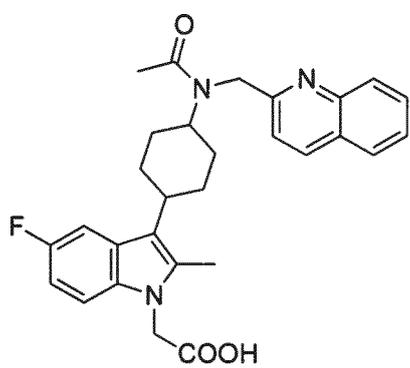
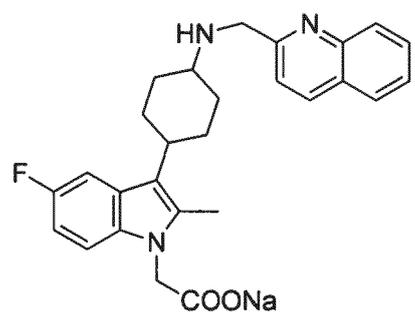
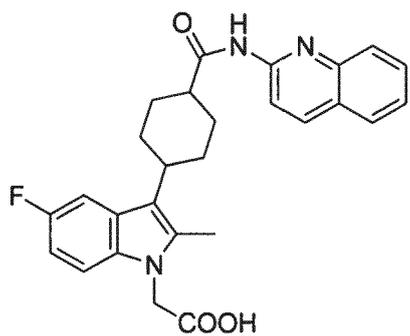
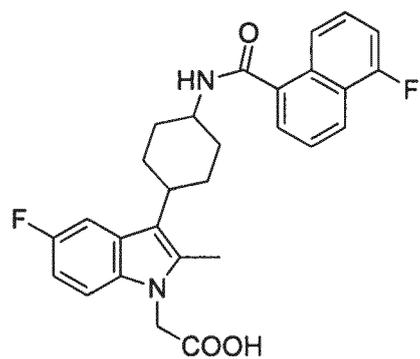
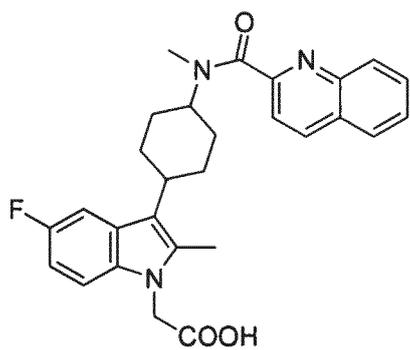
(14),

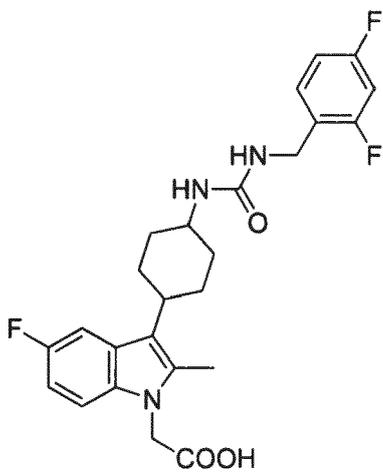


(15),

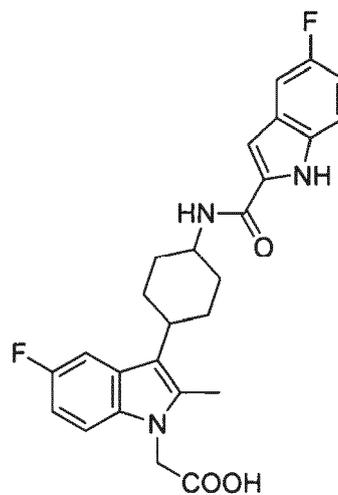


(16),

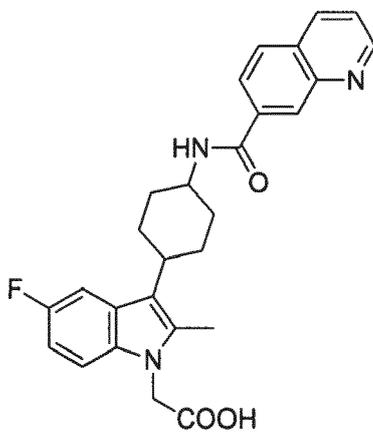




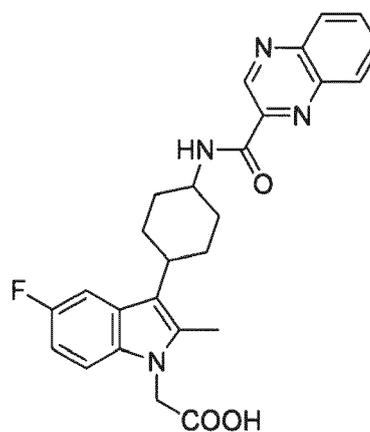
(25),



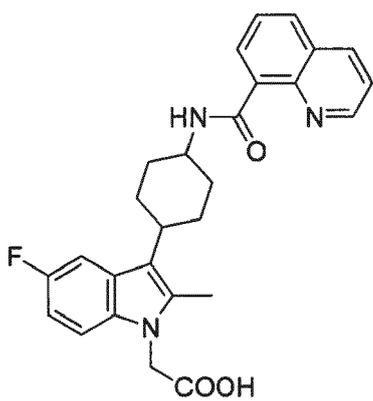
(26),



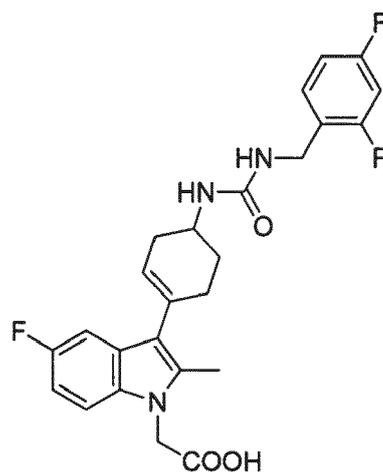
(27),



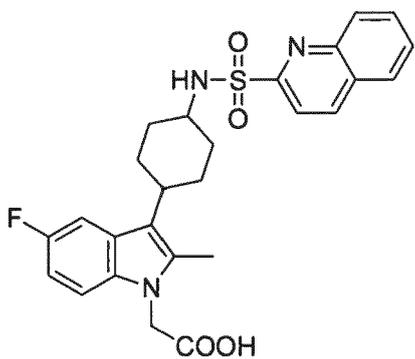
(28),



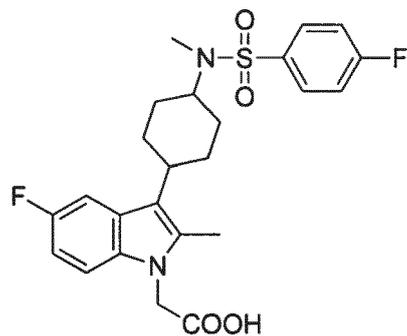
(29),



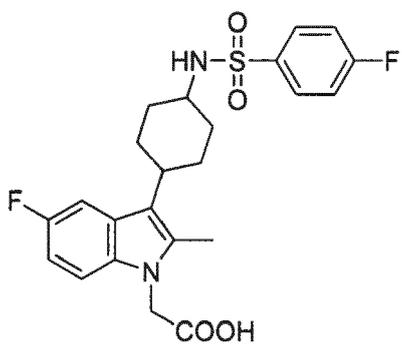
(30),



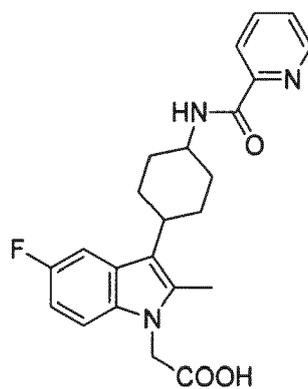
(31),



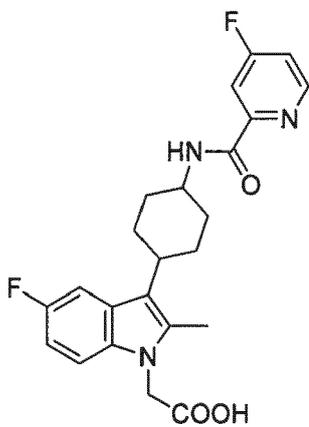
(32),



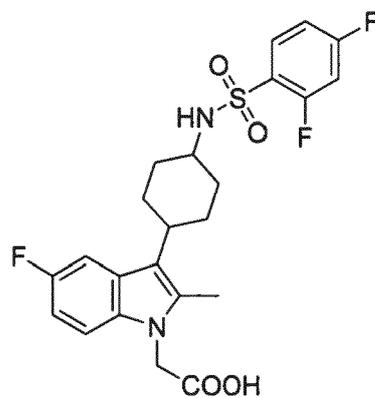
(33),



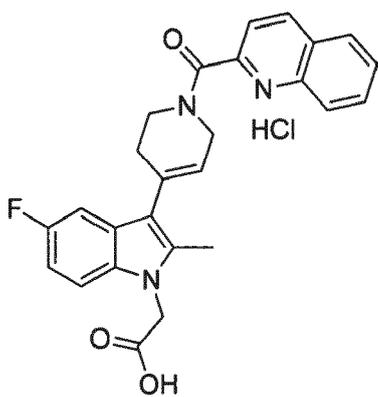
(34),



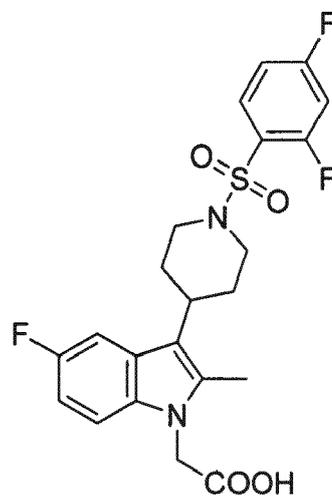
(35),



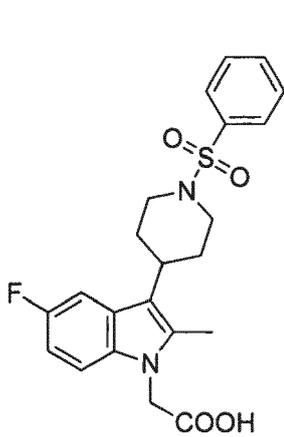
(36),



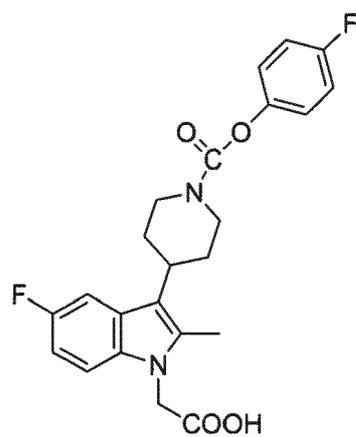
(45),



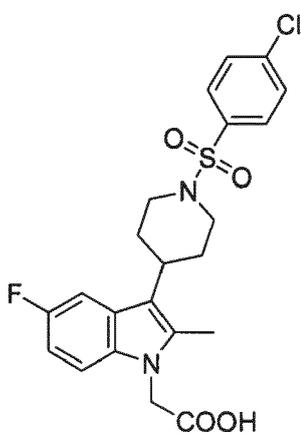
(58),



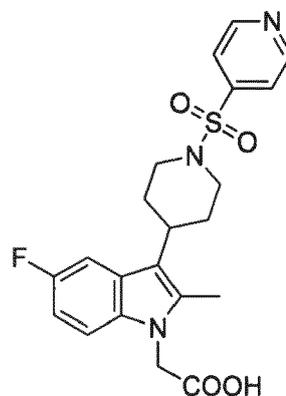
(59),



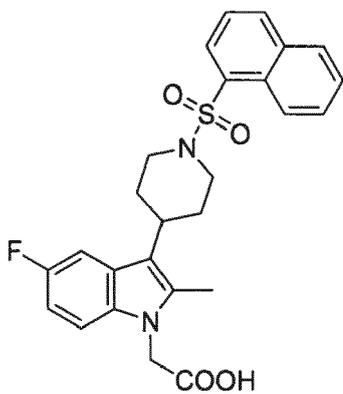
(60),



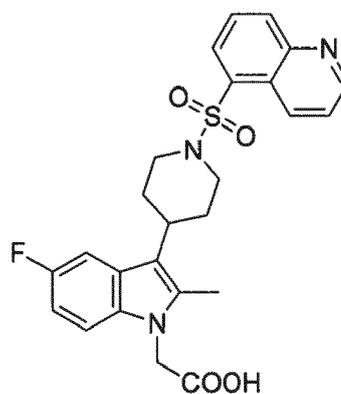
(61),



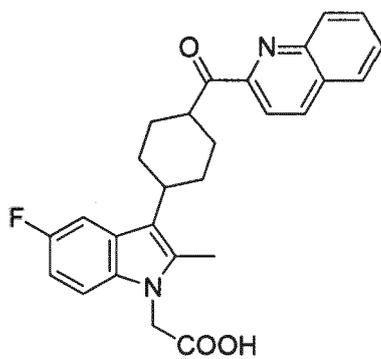
(62),



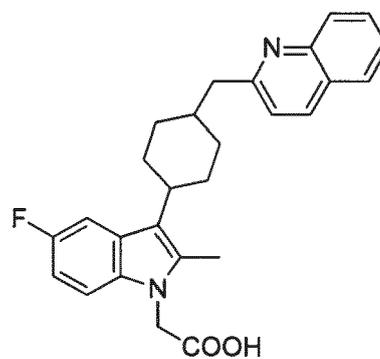
(63),



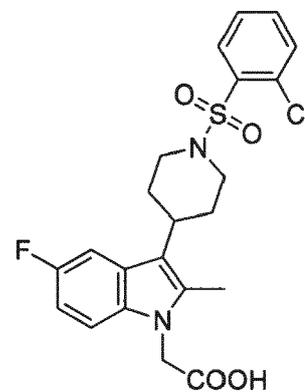
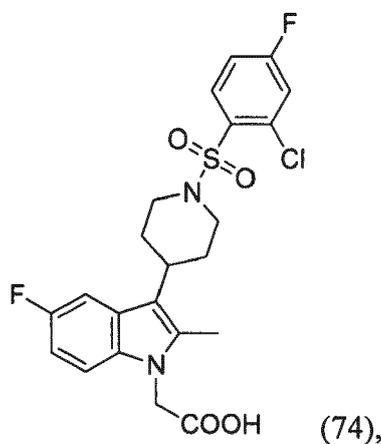
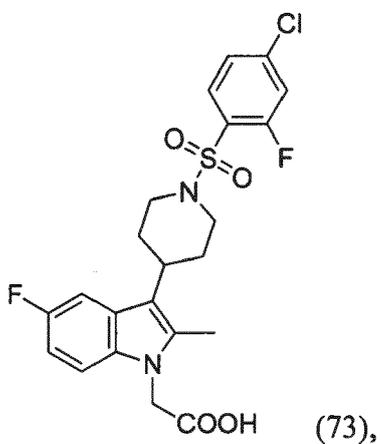
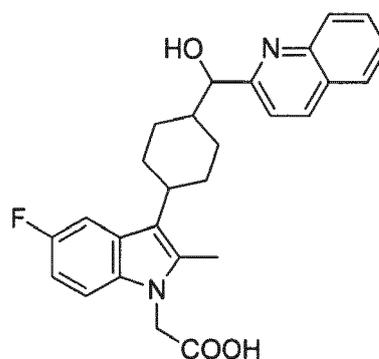
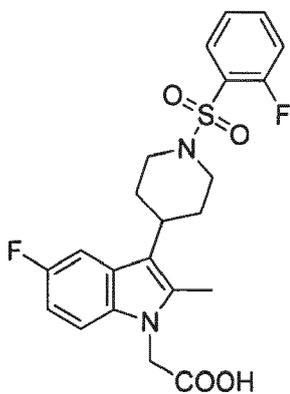
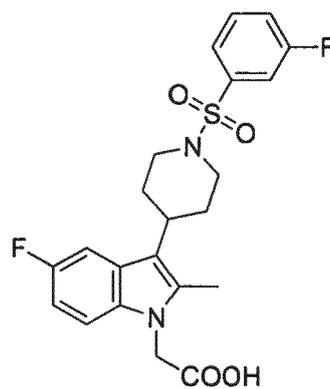
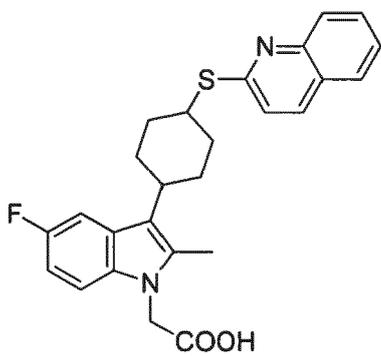
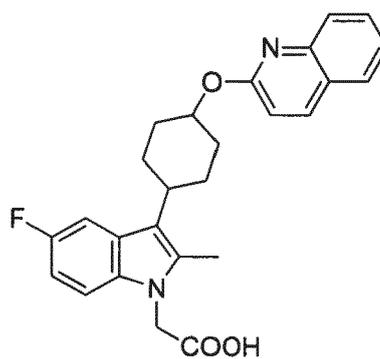
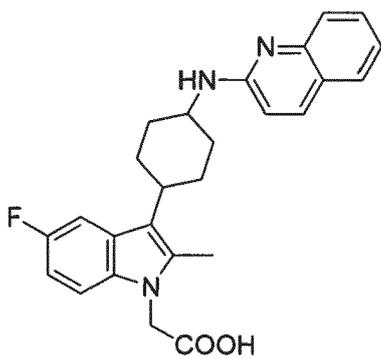
(64),

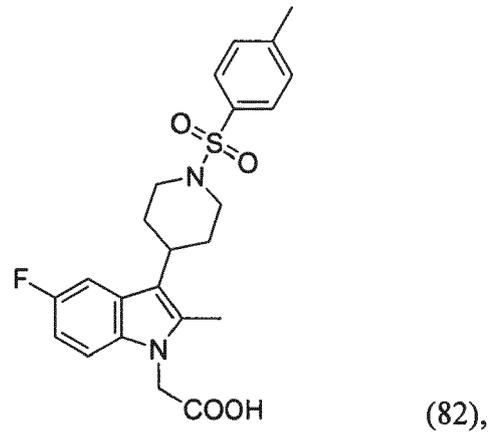
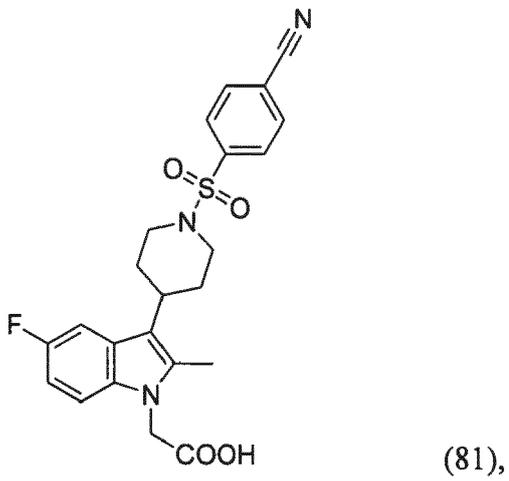
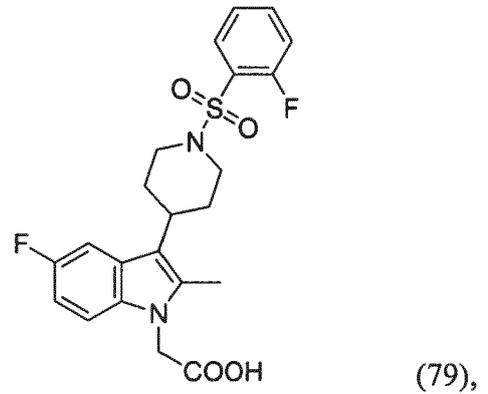
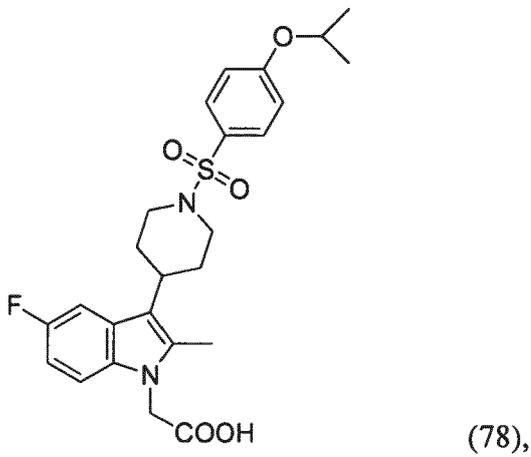
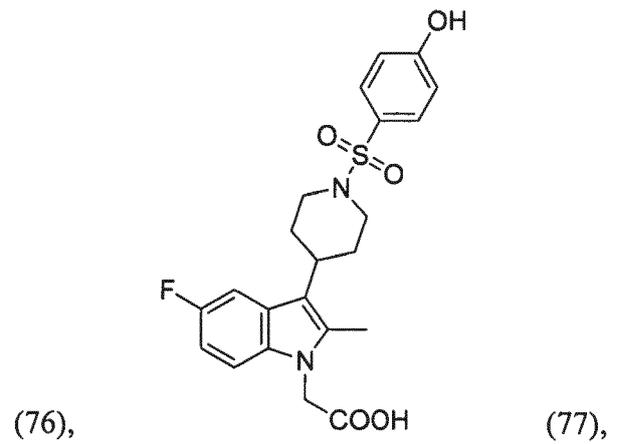
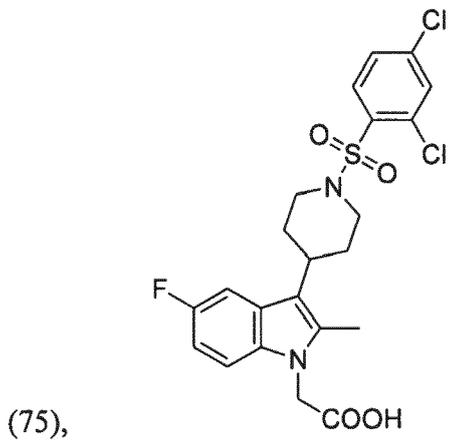


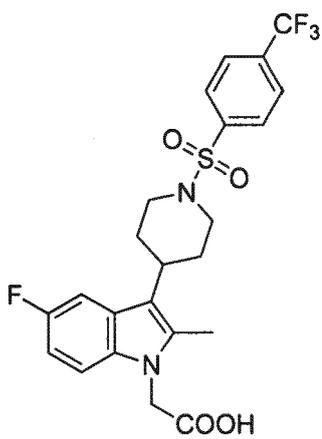
(65),



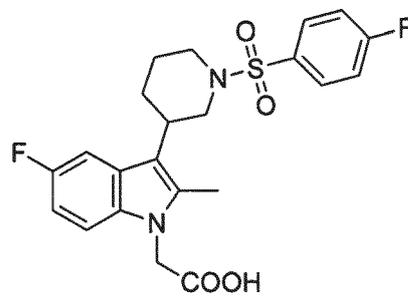
(66),



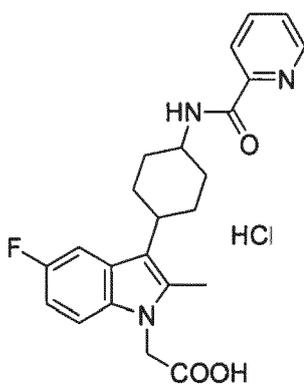




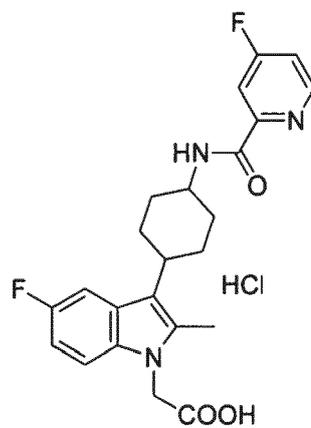
(83),



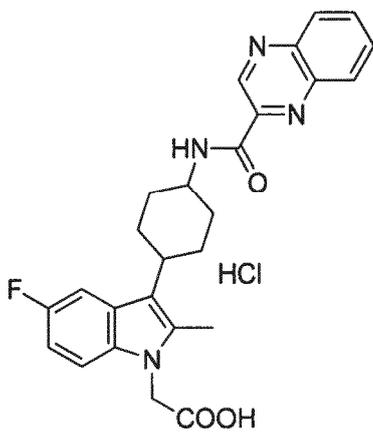
(84),



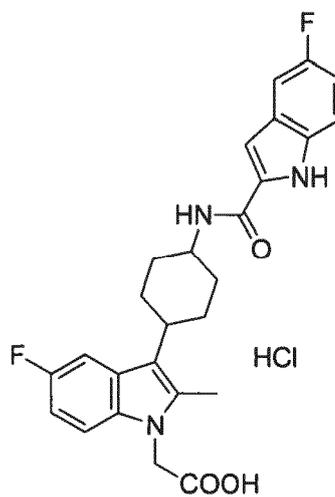
(87),



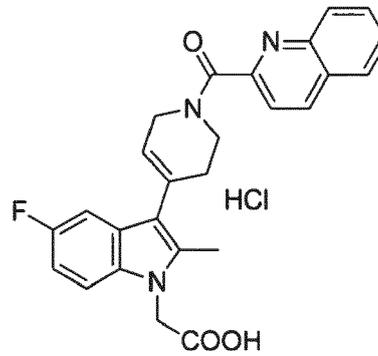
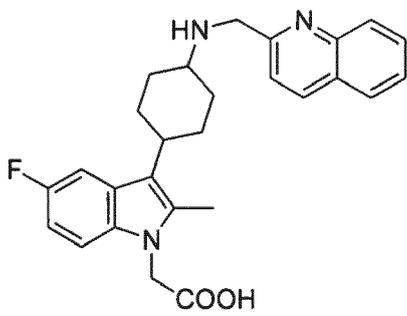
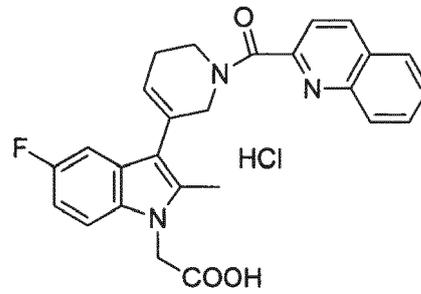
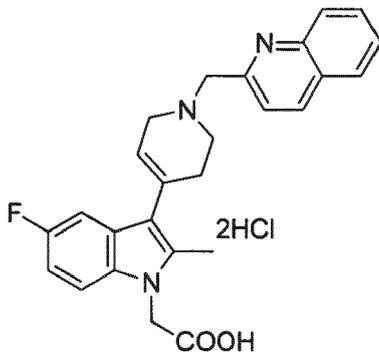
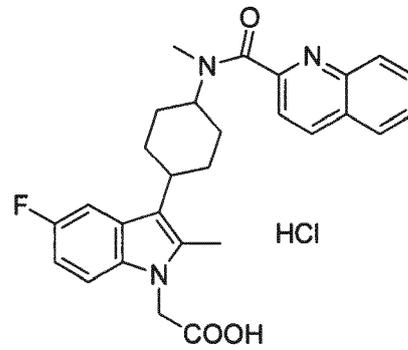
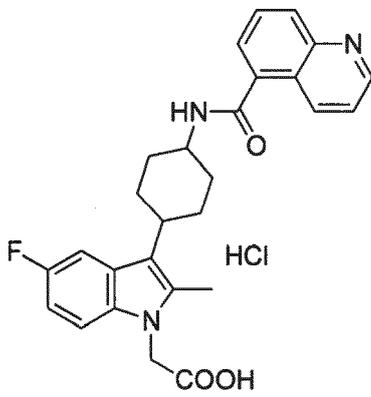
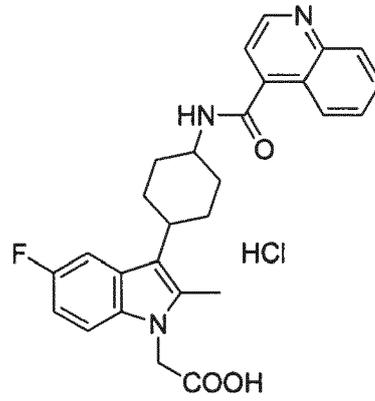
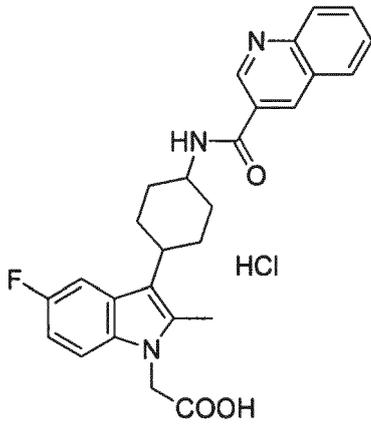
(88),

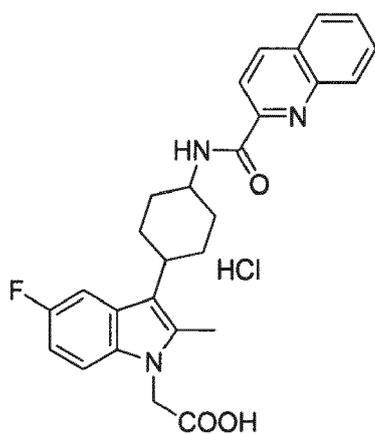


(89),

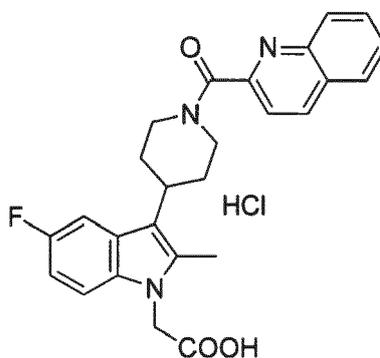


(90),

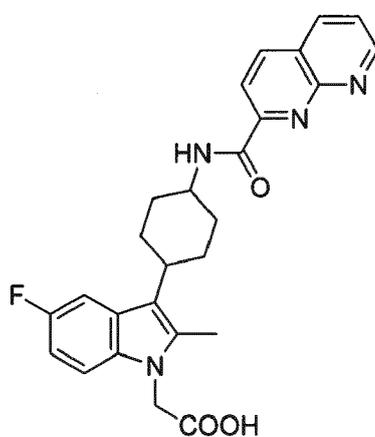




(99),

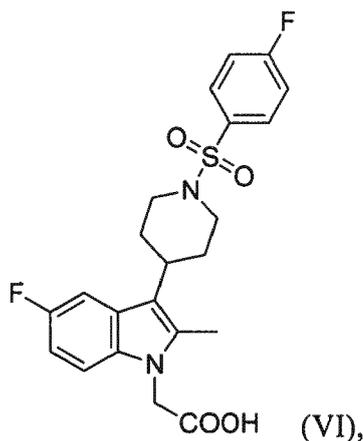


(100), o



(101).

- 5 8. Forma cristalina de ácido 2-(5-fluoro-3-(1-((4-fluorofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)-2-metil-1H-indol-1-ilo)acético (fórmula VI), en la que la forma cristalina es la forma cristalina I, la forma cristalina II, la forma cristalina III, la forma cristalina IV, la forma cristalina V o la forma cristalina VI:



(VI),

- 10 en la que la forma cristalina I tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 3,80°, 13,20°, 15,46°, 17,24°, 18,90°, 19,27°, 19,57°, 23,84° y 28,39°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$;
- 15 la forma cristalina II tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 5,96°, 12,09°, 13,17°, 14,14°, 15,96°, 16,85°, 17,97°, 20,77°, 24,07°, 24,64° y 28,99°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$;
- 20 la forma cristalina III tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a 15,67°, 16,20°, 18,28°, 20,02°, 20,89°, 23,28° y 24,62°, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$;

- 5 la forma cristalina IV tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $16,09^\circ$, $18,19^\circ$, $20,57^\circ$, $20,98^\circ$, $24,11^\circ$, $24,82^\circ$ y $25,93^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$;
- la forma cristalina V tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,88^\circ$, $12,86^\circ$, $15,68^\circ$, $17,69^\circ$, $20,50^\circ$, $23,60^\circ$ y $24,17^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$; y
- 10 la forma cristalina VI tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que comprende picos expresados en grados 2θ a $5,84^\circ$, $12,83^\circ$, $13,20^\circ$, $15,72^\circ$, $17,63^\circ$, $23,62^\circ$ y $28,94^\circ$, donde el margen de error es $\pm 0,2^\circ$.
9. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y al menos uno de portadores, excipientes, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 que comprende además uno o más de otros agentes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por PGD_2 en el receptor CRTH2; y
- 25 en la que el otro agente activo es salmeterol, fluticasona, loratadina, montelukast, omalizumab, ácido fusídico, clotrimazol, tacrolimús, pimecrolimús, antagonista de DP, cilomilast, inhibidor de la enzima convertidora de $TNF-\alpha$ (TACE), anticuerpo monoclonal bloqueante o receptor soluble de IL-4 e IL-5 o zileutón.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, para su uso en la prevención, la gestión, el tratamiento o el alivio de una enfermedad mediada por PGD_2 en el receptor CRTH2; en el que la enfermedad mediada por PGD_2 en el receptor CRTH2 es asma, EPOC, asma alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, eccema de contacto, conjuntivitis, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis, una enfermedad autoinmunitaria, acné, lesión por reperusión o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y
- 35 en el que la enfermedad autoinmunitaria es psoriasis, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico u osteoartritis.

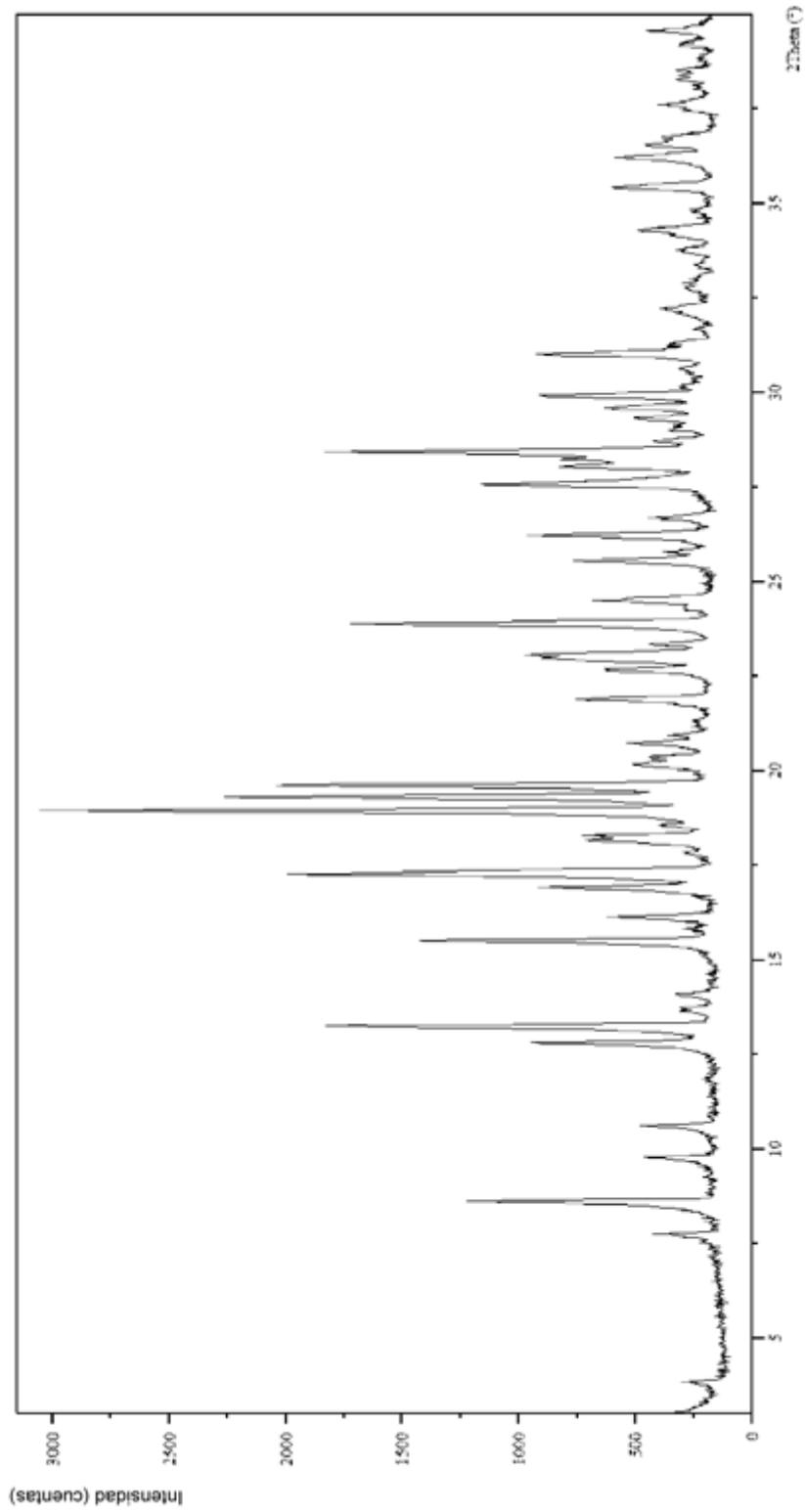


Figura 1

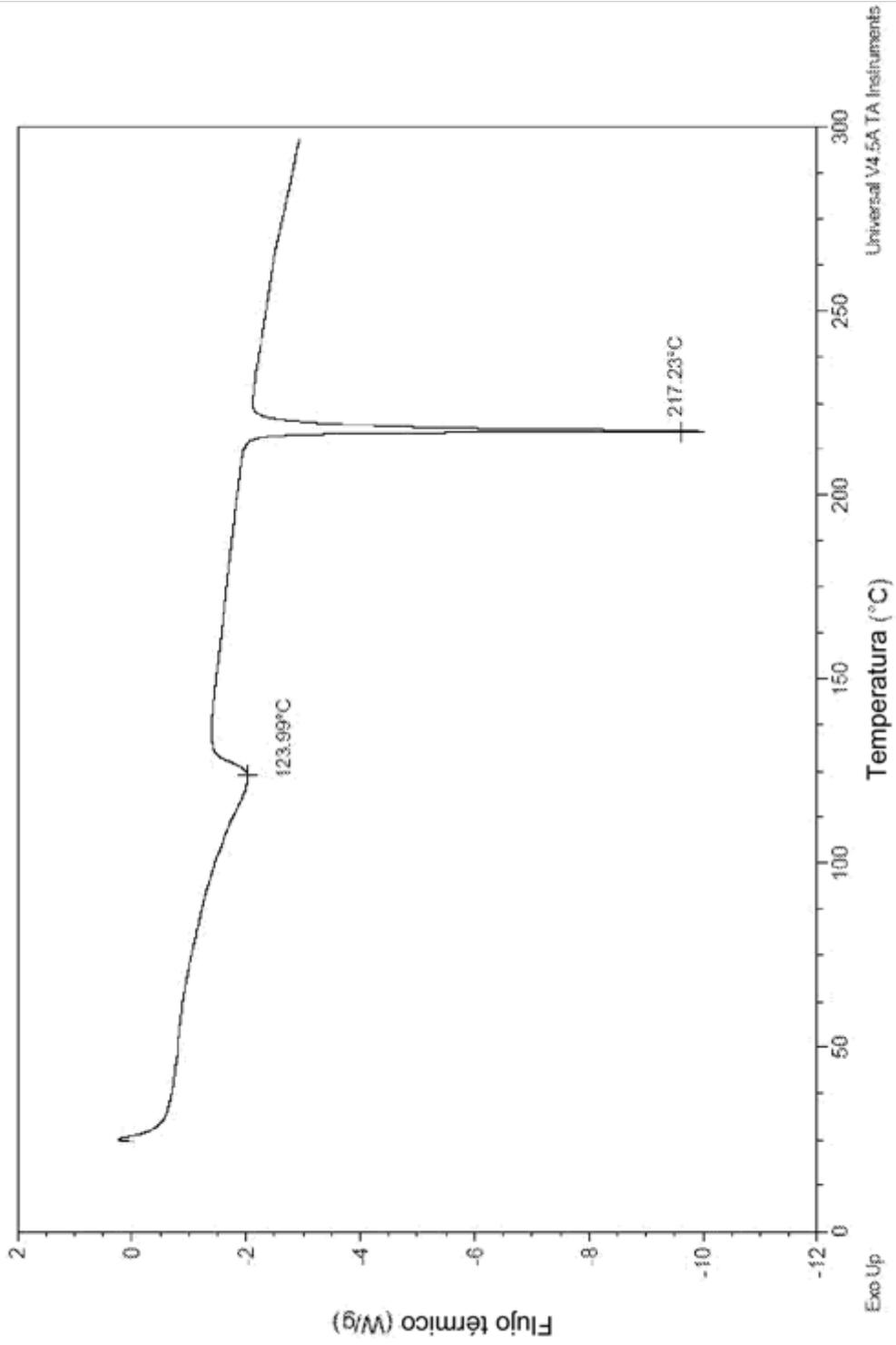


Figura 2

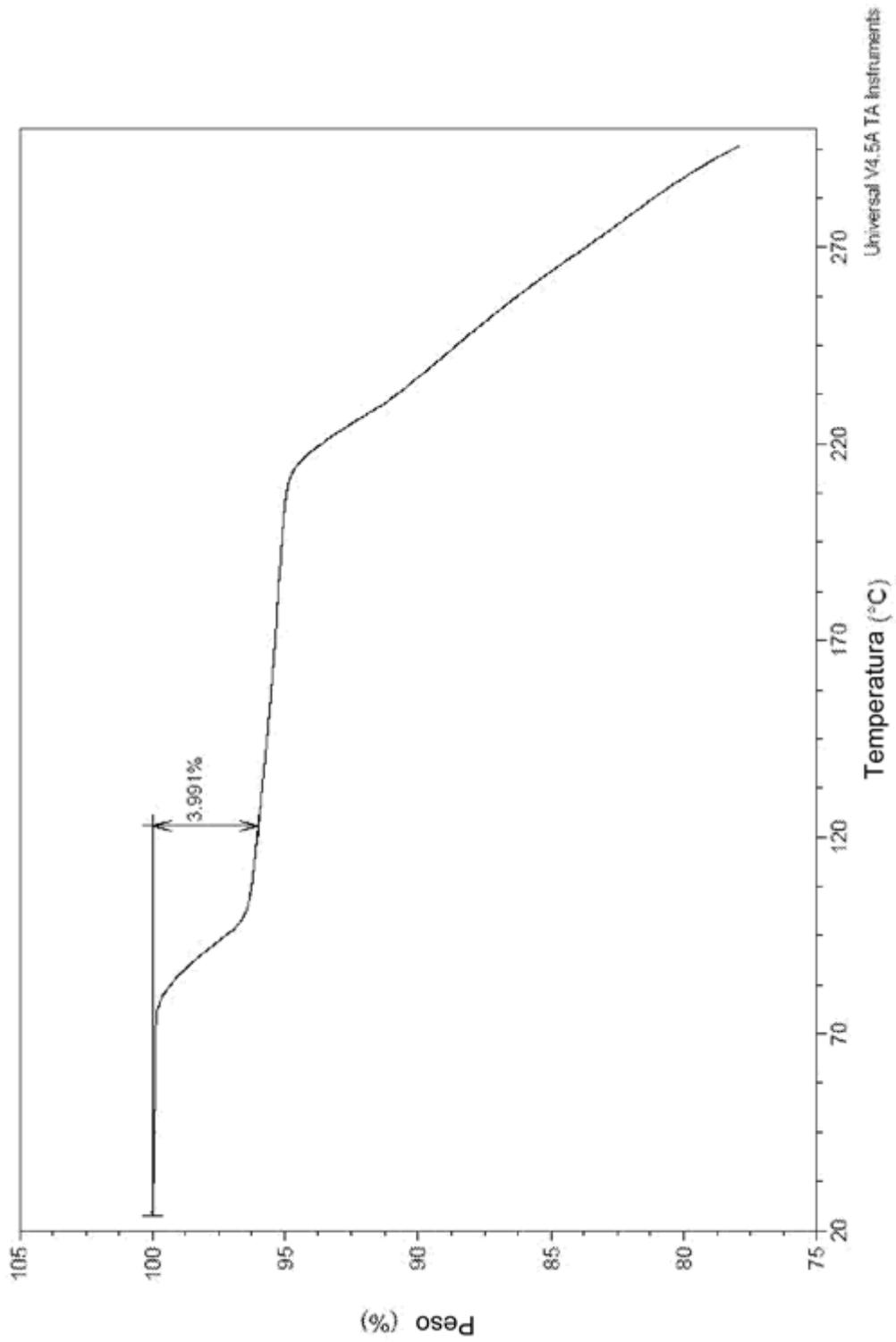


Figura 3

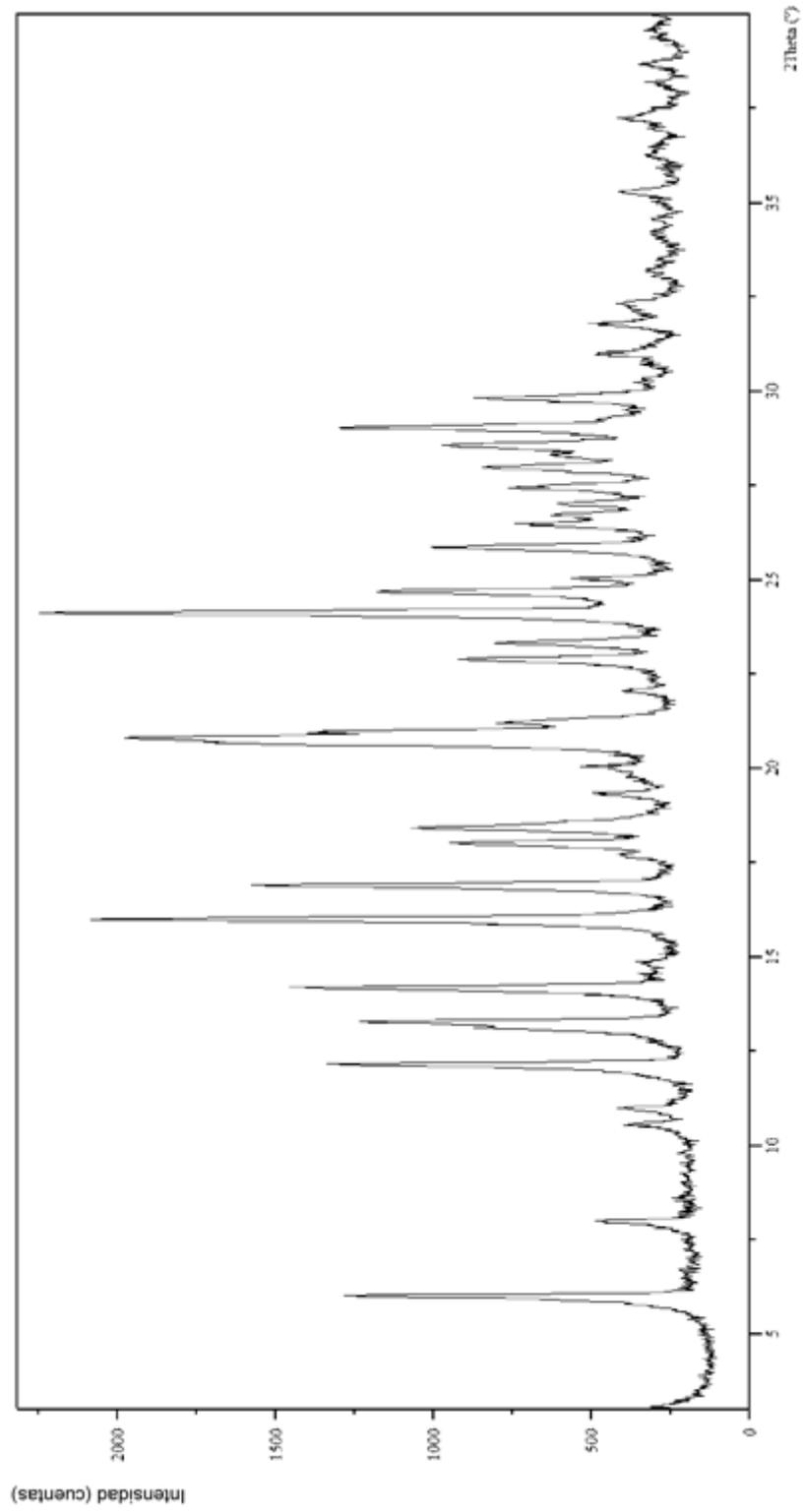


Figura 4

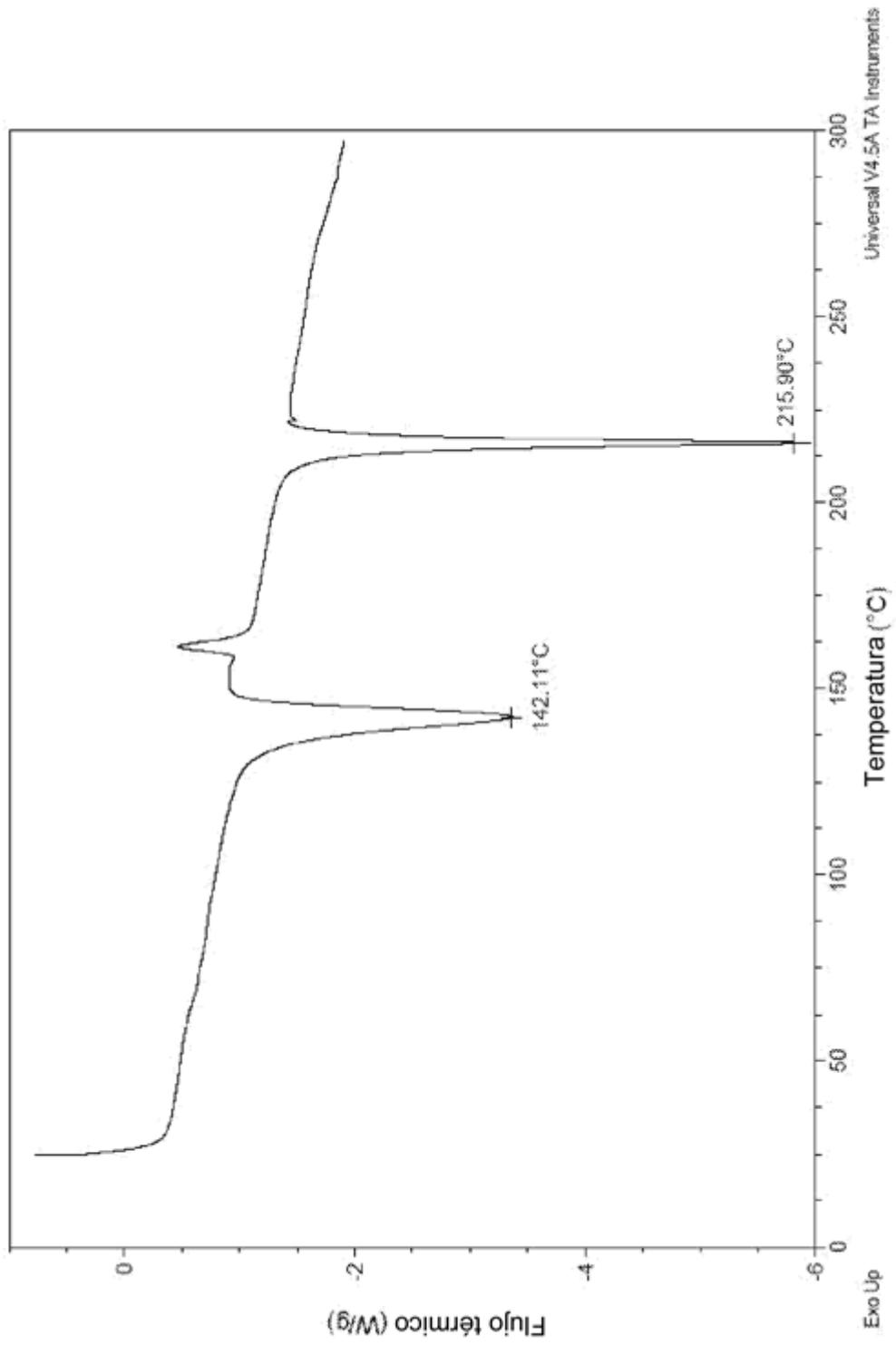


Figura 5

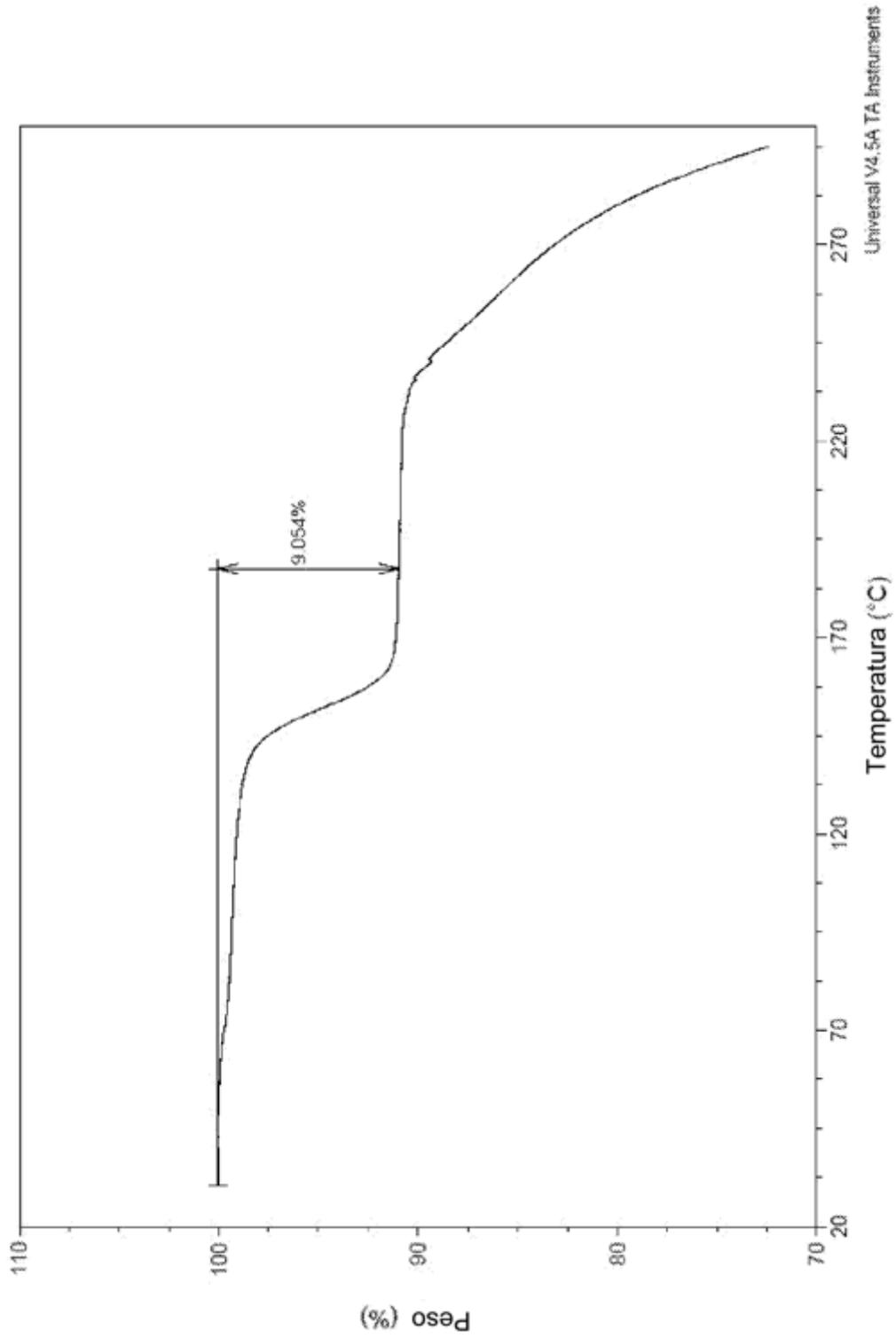


Figura 6

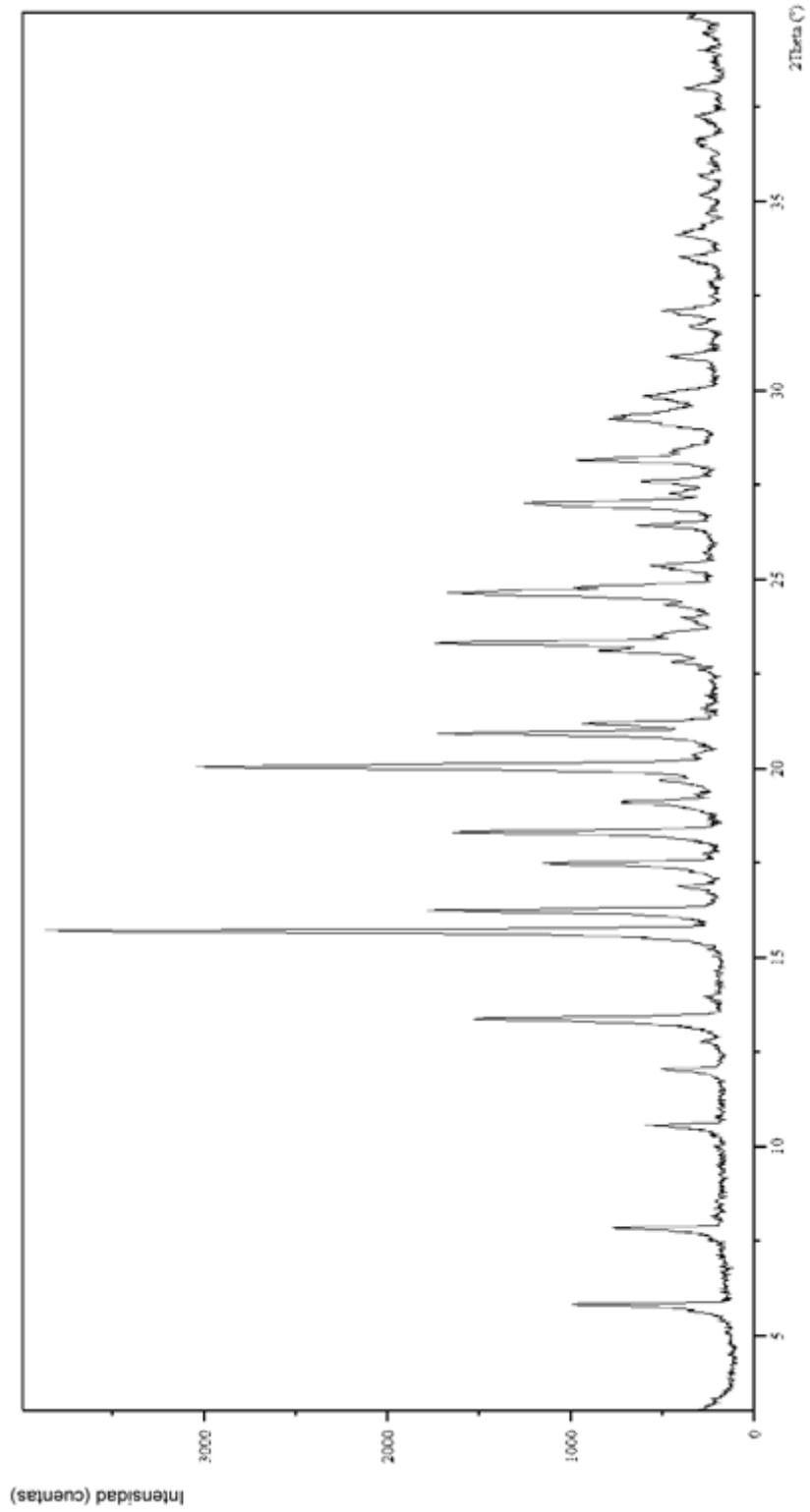


Figura 7

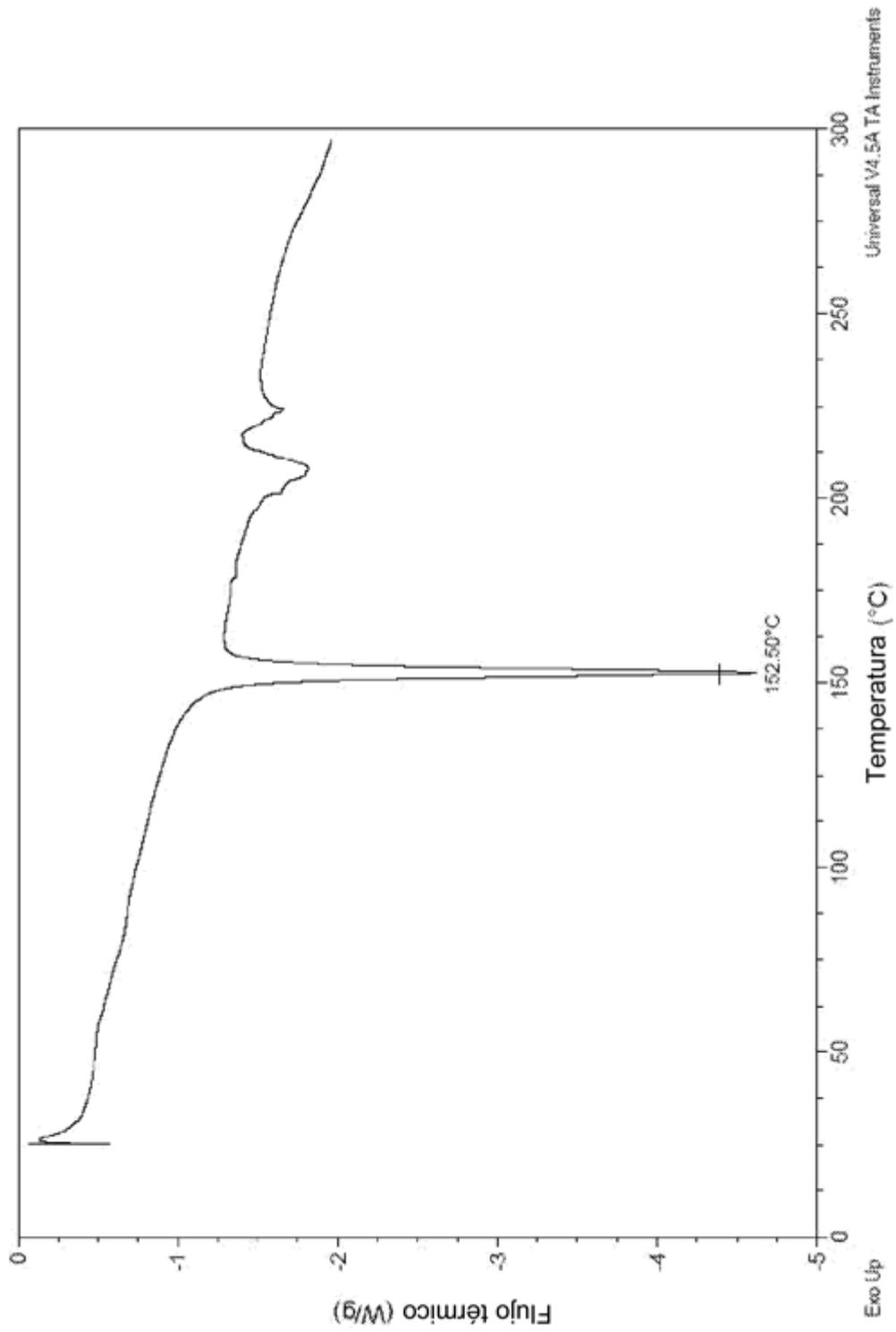


Figura 8

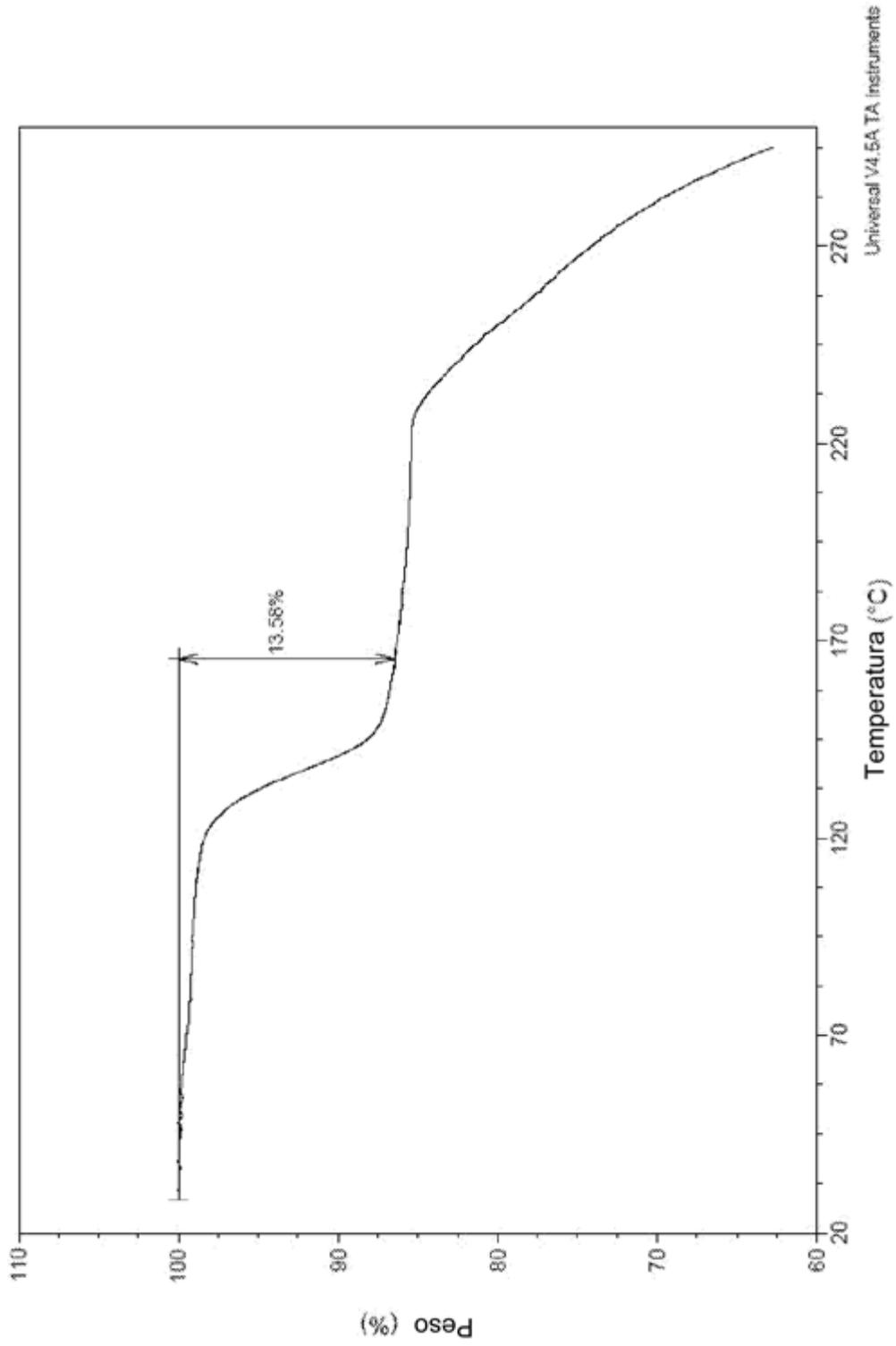


Figura 9

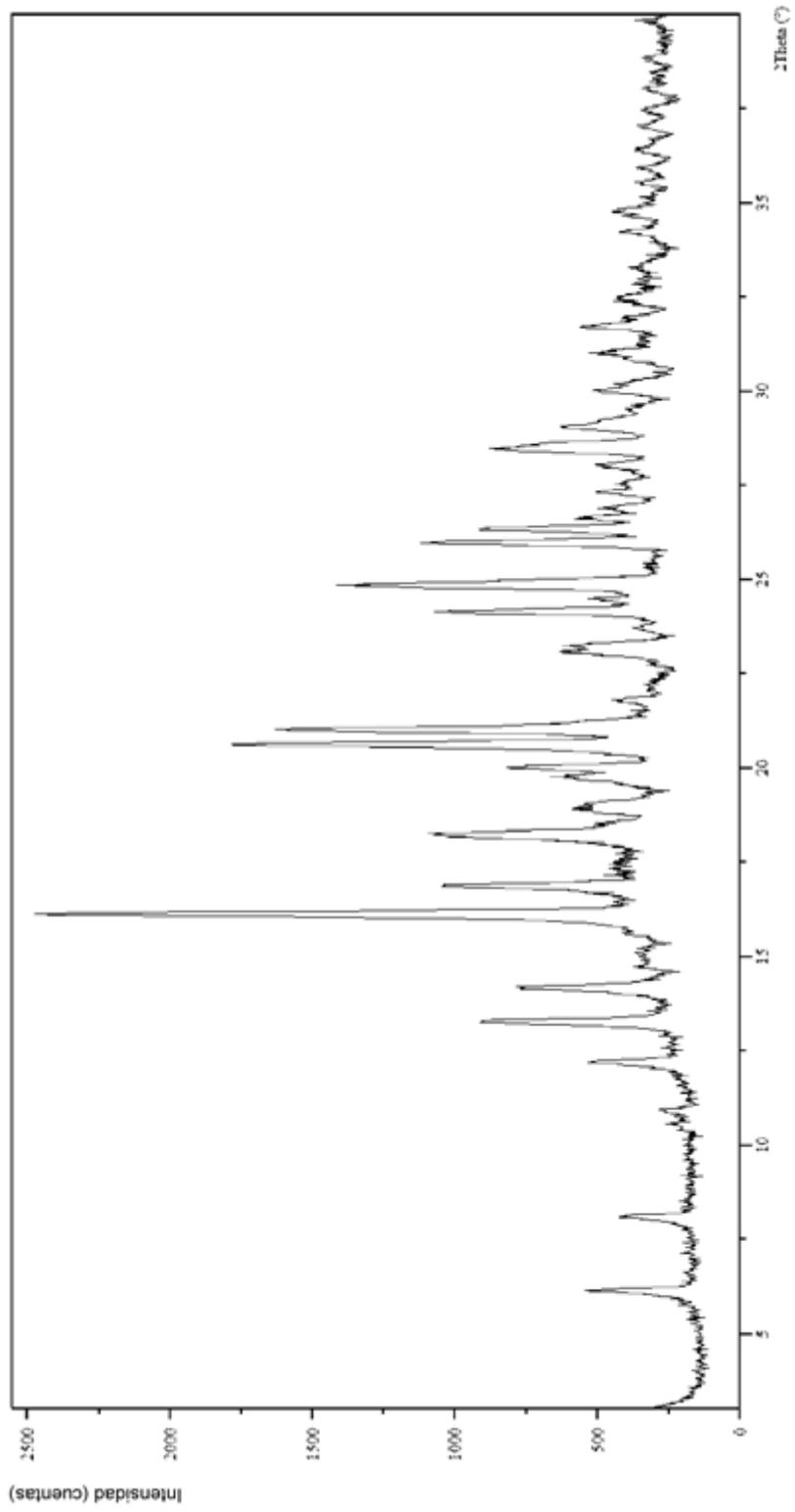


Figura 10

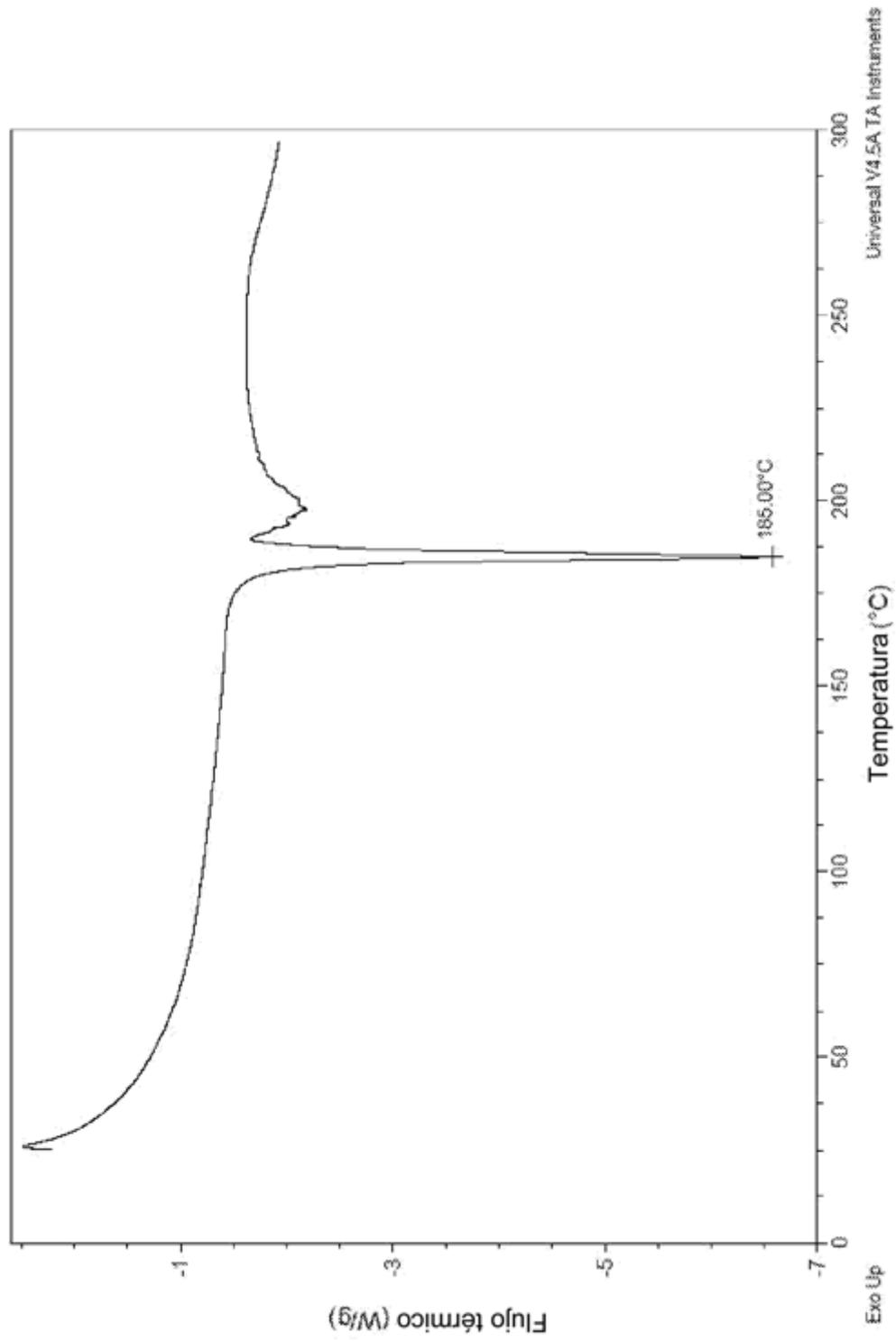


Figura 11

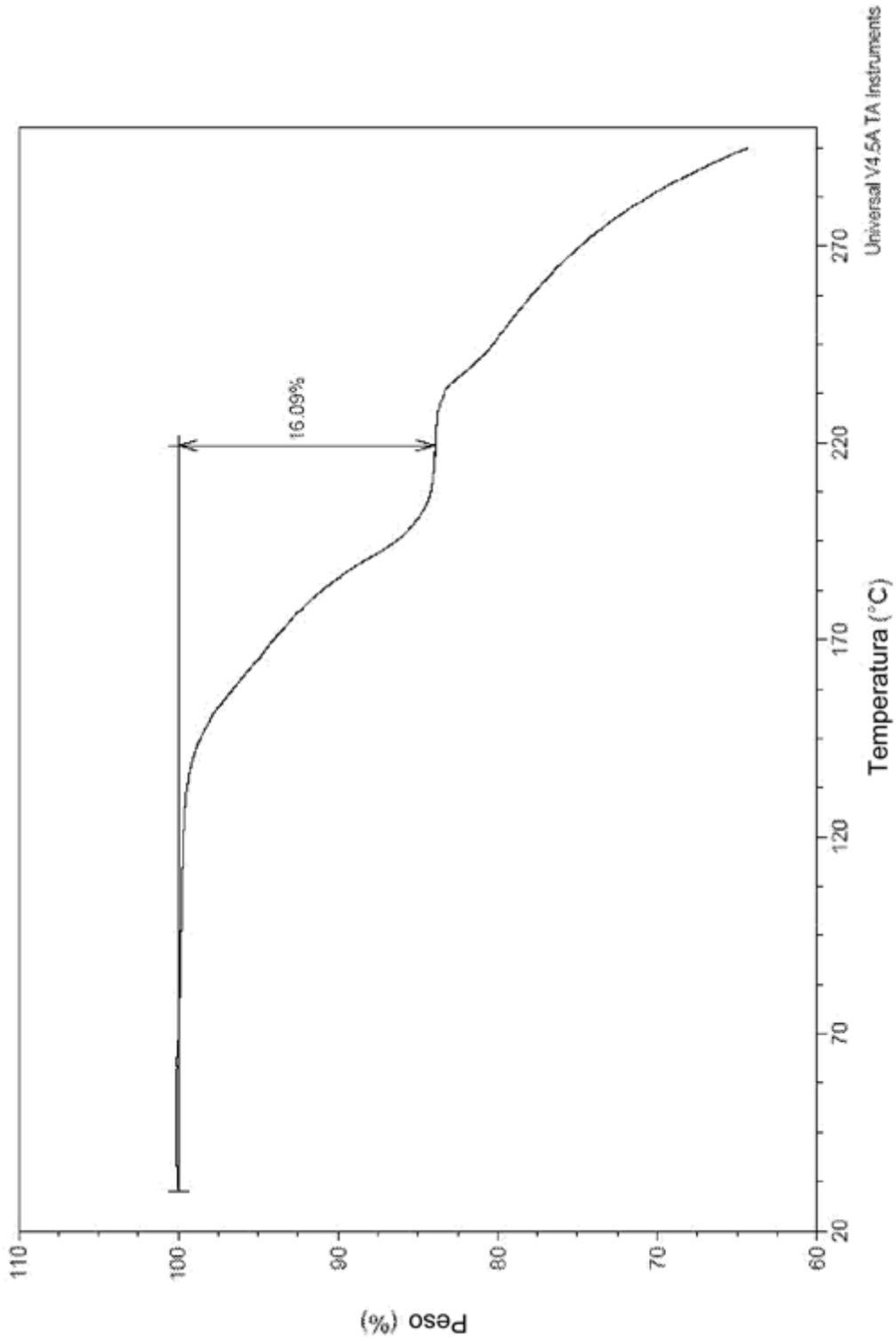


Figura 12

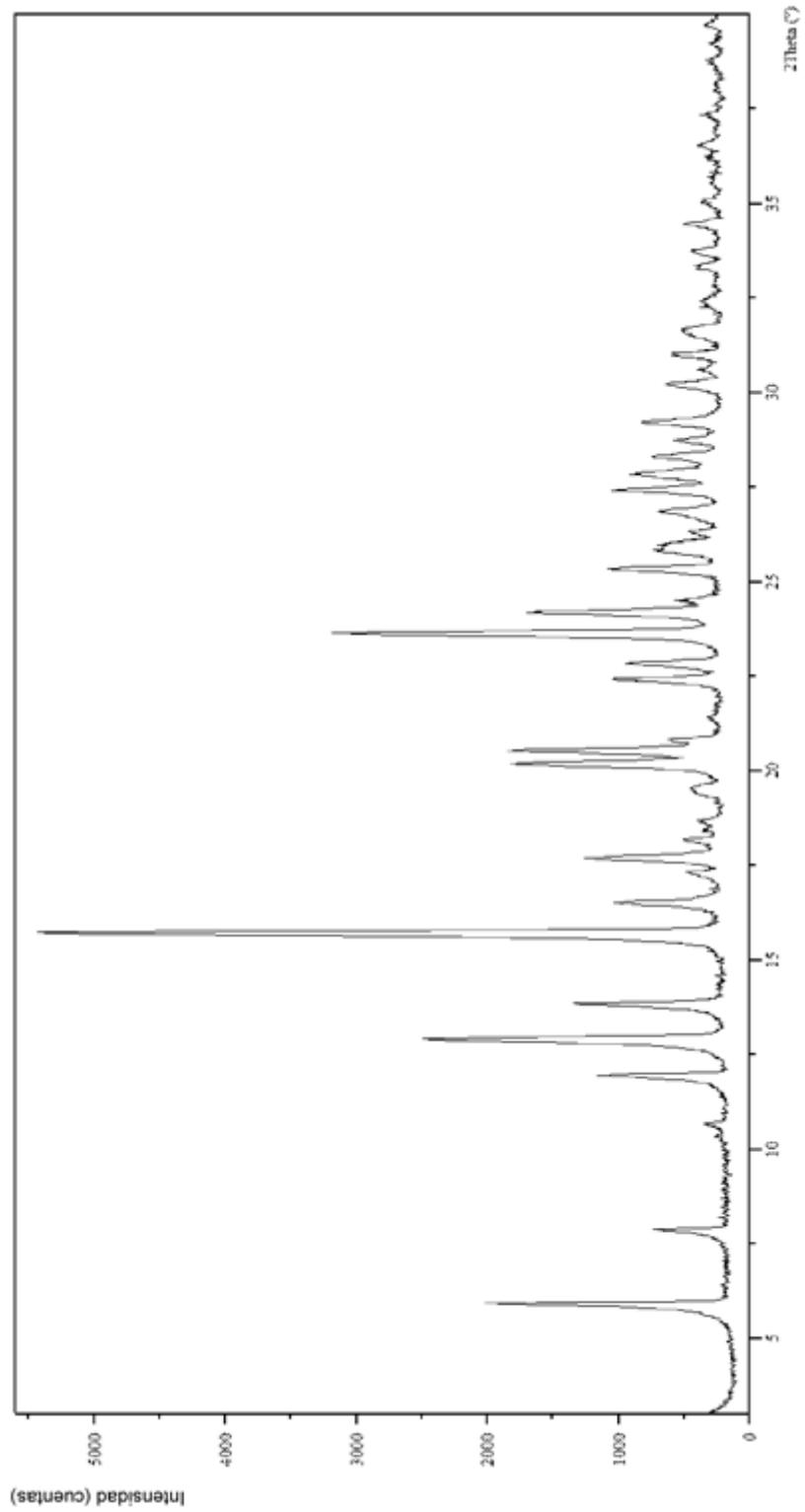


Figura 13

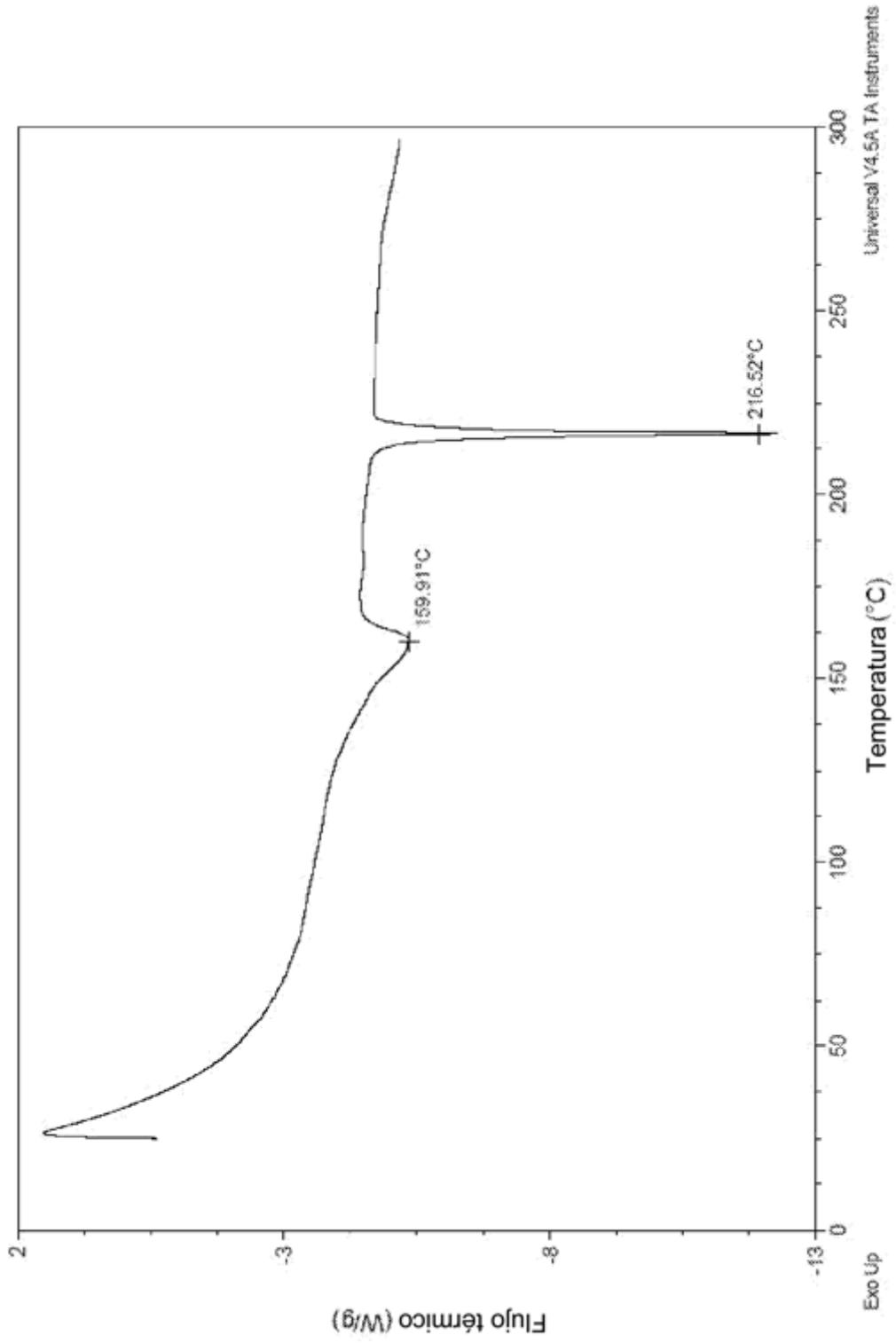


Figura 14

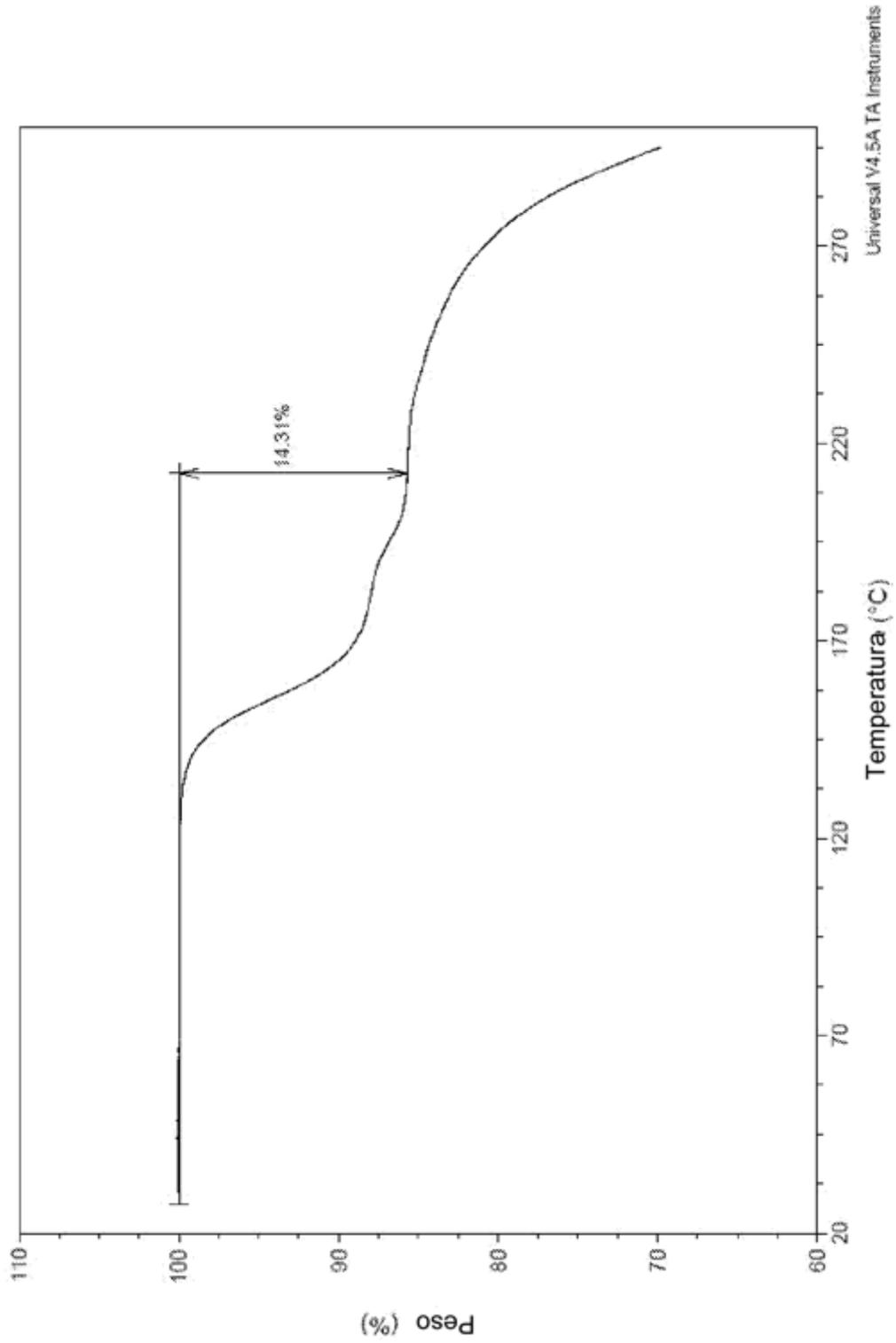


Figura 15

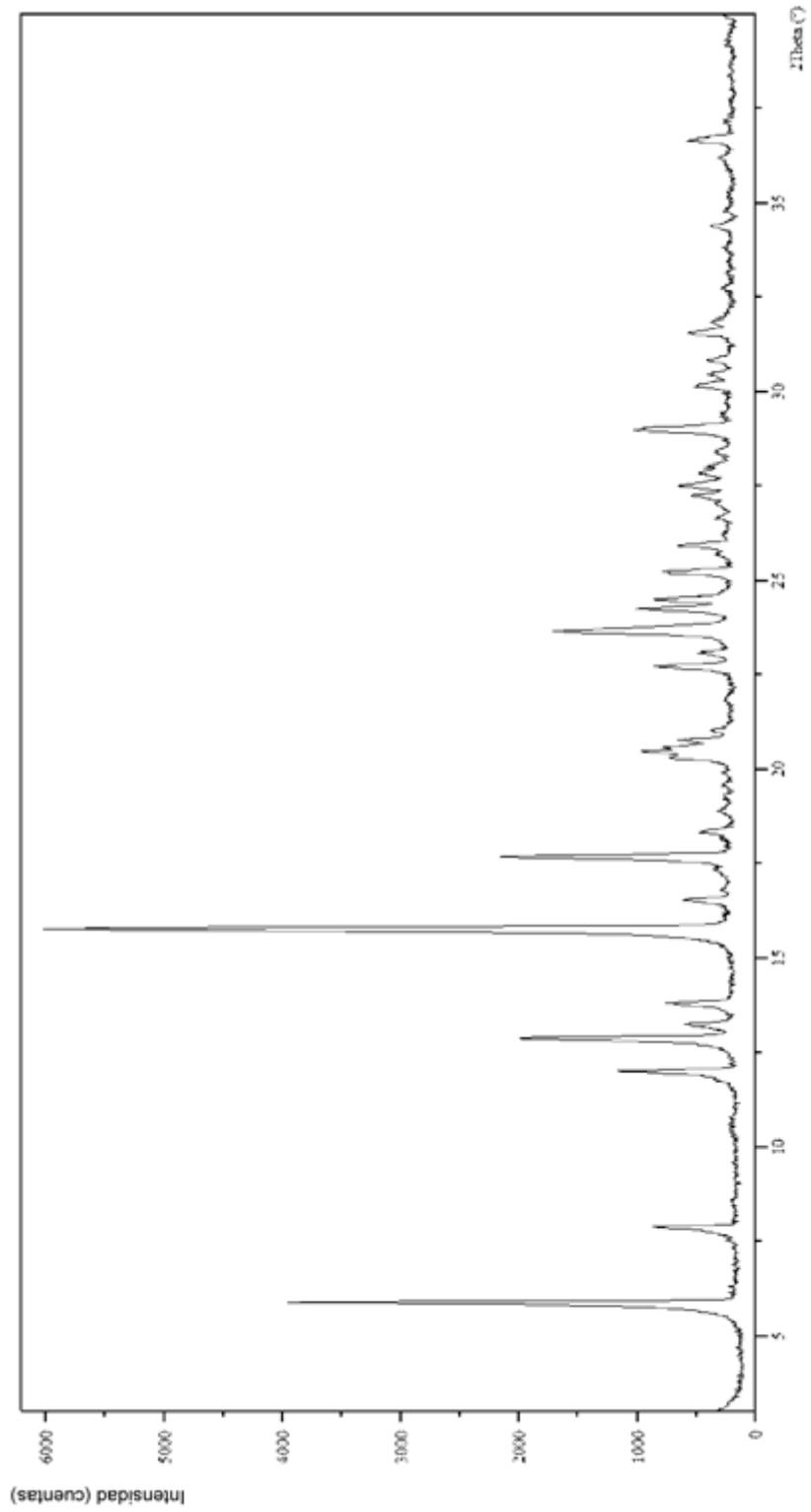


Figura 16

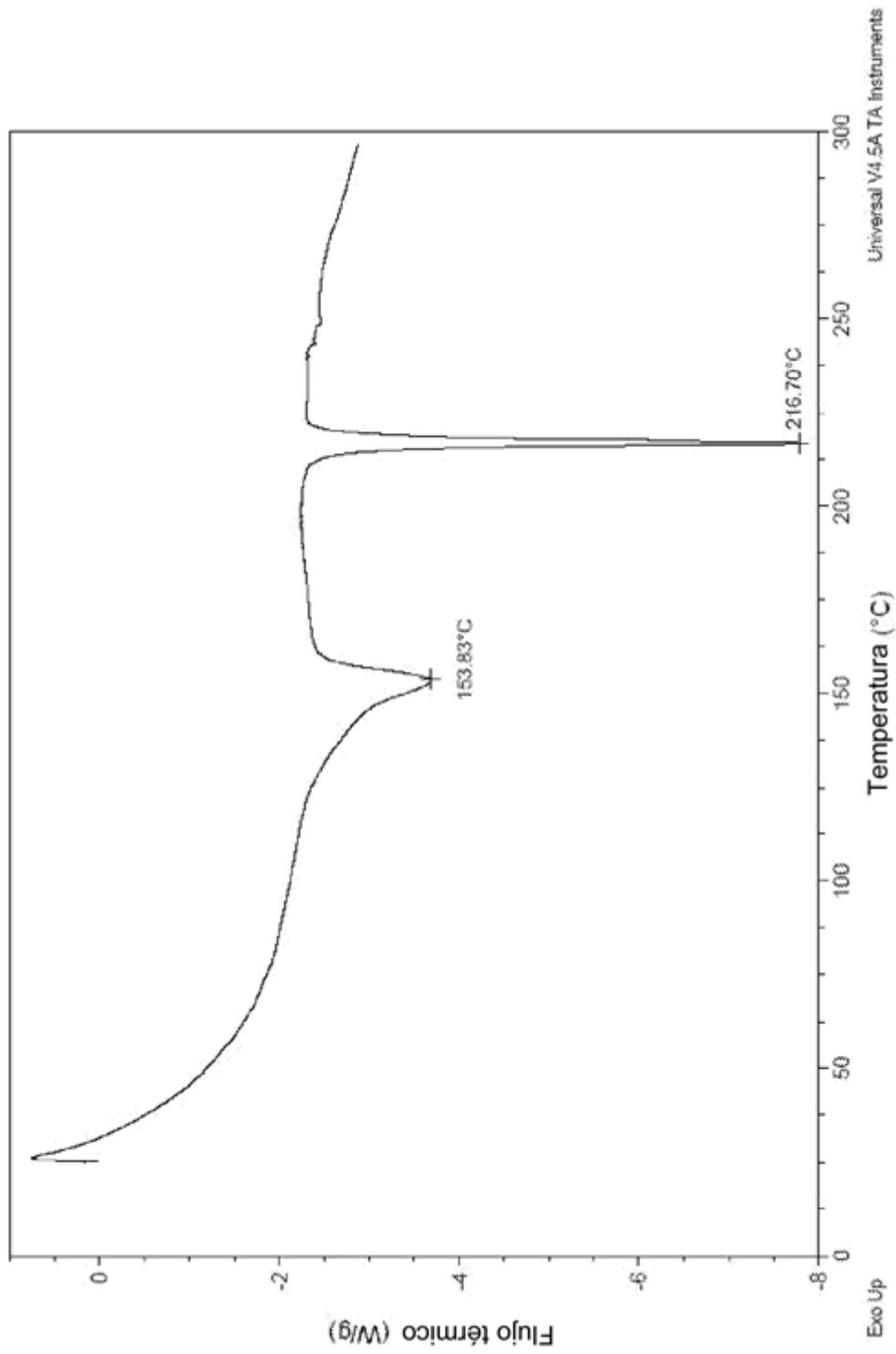


Figura 17

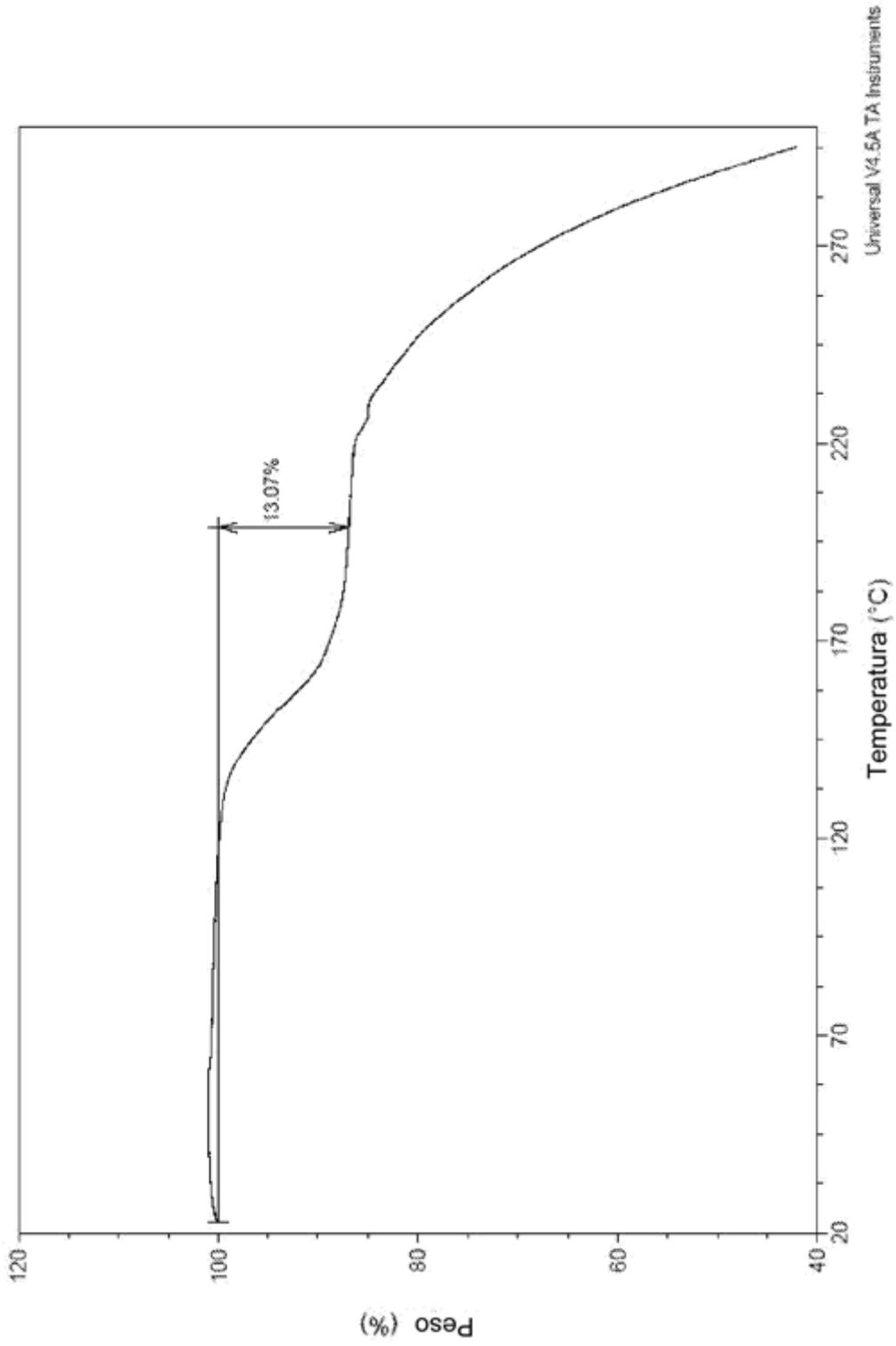


Figura 18

Gráfico de isoterma de DVS

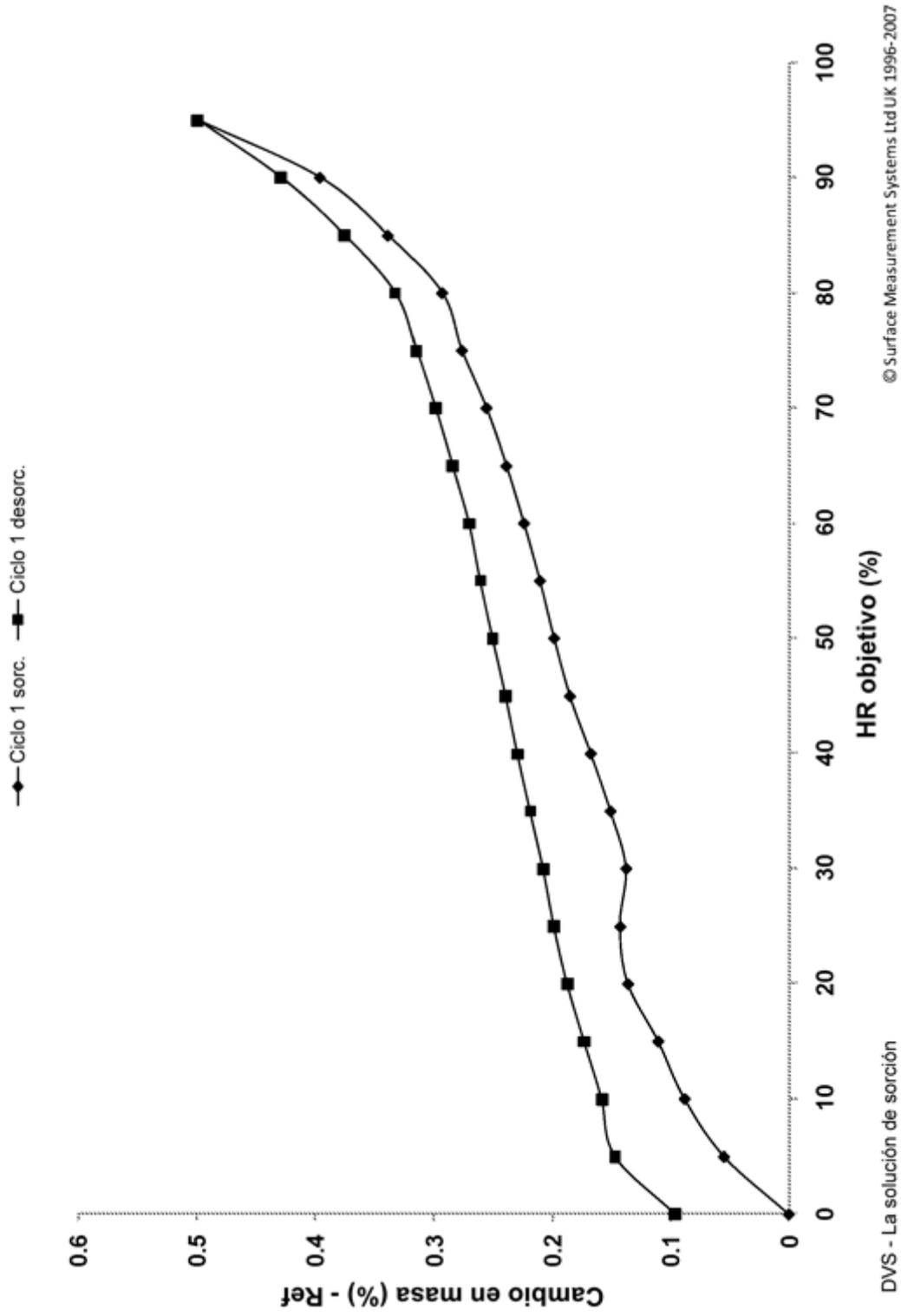


Figura 19