Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21 EXPEDIENTE N° 03-30038

54 TÍTULO "INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS INDOLES Y SU USO COMO AGENTES HIPOLIPEMIANTES PPAR-γ"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 209/42 ; A61K31/404

71 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE PENSILVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLORENTE
T.P. 10.784
Código 231

72 BOGOTÁ,D C 9 ABR 2003

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

08 000088 00

Folios: 319

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② SOLICITANTE (71)	Nombre **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION** Dirección One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19102, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio Philadelphia, Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América Lugar de Constitución Teléfono 3284270 Fax 6069701 E-mail [redacted]	**IDENTIFICACION** CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono 3284270 Fax 6069701 E-mail jllored@loredacamacho.com	CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17 159 661 TP 10 784
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre STOLLE, Andrea, DUMAS, Jacques, P , CARLEY, William, COISH, Philip, D .G., MAGNUSON, Steven, KUWANO, Yaren, NAGARATHNAM, Dhanpalan, LOWE, Derek, B , SU, Ning, BULLOCK, William, H , CAMPBELL, Ann-Marie, QI, Ning, BARYZA, Jeremy, L y COOK, James, M Dirección Carl-Duisberg-Strasse 310, 51373 Leverkusen, 98 Fernview Road, Bethany, CT, 06524, 7949 Prospect Place, La Jolla, CA 92037, 548 Orange Street, Suite 401, New Haven, CT, 06511, 124 Kimberly Avenue, Hamden, CT 06518, 10 Russet Road, Sandy Hook, CT 06482, 82 Virginia Rail Road, Bethany, CT 06524, 31 Bittersweet Lane, Hamden, CT 06518, 121 October Hill Road, Hamden, CT 06518, 60 Hermann Lane, Easton, CT 06612, 69 Lynn Drive, Monroe, CT 06468, 109 Kaye Vue Dr 1E, Hamden, CT 06514, 948 High School Way, Apt 918, Mountain View, CA 94041 y 174 Young Street, East Hampton, CT 06424 Nacionalidad o Domicilio Alemania y Estados Unidos de América	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US01/42644 Fecha 09/10/01

Publicación Internacional No WO 02/30885 A1 Fecha 18/04/02

⑥ Título (54) "INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS INDOLES Y SU USO COMO AGENTES SENSIBILIZANTES PPAR-γ"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 209/42 ; A61K 31/404

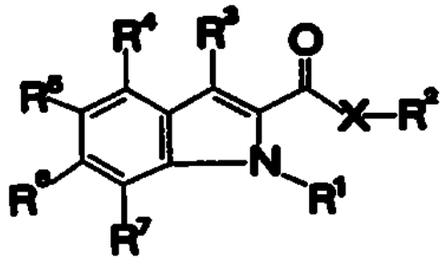
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US y US	10/10/00 y 27/10/00	60/239,195 y 60/243,885

⑨ Comprobante de Pago No. 02-66,483 y 03-15,524 **Fecha:** 24-12-2002 y 04-03-2003

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Documento de Representación Legal
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al [illegible]no (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [x] Arte Final 12X12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Reporte de Busqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Notificación del Registro de Cambio de nombre y dirección del solicitante y del agente con su traducción

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE JOSE ANTONIO LOPERA

FIRMA

C.C. 17 159 881 Bta T.P. 10 784

Industria y Comercio

NCIA

NIT : 860176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 42 - 86,483
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

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

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
LICENCIA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	146,625,750.00

C O N C E P T O

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	90005-01-01	SOLICITUDES : TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL : $	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE . _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

DENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Folios: 345
Radicacion : 03030030 0000000
Fecha RADO: 2003-04-09 16:48:16
Tramite : 011 PCT-PATENTE 379 PAGE RECI 411 PRESENTAC
Actua : 0020 DIVISION DE LABORES CONCEDIDAS

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 13,324
FECHA : MARZO 4 DE 2003

$$$$$ C O N S I G N A C I O N $$$$$

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
LLOPERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	0204110	04/03/2003	345,000.00

$$$$$ C O N C E P T O $$$$$

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	90009-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS		22,000.00
		TOTAL :	$	22,.00.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

FIRMA RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUBSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13A No. 27-00 pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 030300 38	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

no contiene nada

44
5

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 5060-PCT	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 01/42644	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 09/10/2001	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 10/10/2000
Solicitante **BAYER CORPORATION**		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. ___

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

45
6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US 01/42644

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 47-60 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada sobre los efectos alegados del compuesto.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACIÓN ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42644

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D209/42 C07D491/04 C07D413/12 C07D409/04 C07D405/04
C07D417/04 C07D405/10 C07D401/12 C07D405/12 A61K31/404
A61K31/428 A61K31/423 A61K31/343 //(C07D491/04, 317:00,
Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	ACHAB, SAIED ET AL: "Una síntesis expédita de análogos estructurales de agentes citotóxicos marinos grossularines-1 y -2" TETRAHEDRON LETT. (1995), 36(15), 2615-18, XP001057893 ver compuesto 15 y 6 —	1-3, 10, 13, 18, 22, 26
X	GABRIELYAN, G. E. ET AL: "Derivados de Indol. XXXVII. Síntesis de compuestos de indol que contienen un anillo furano" ARM. KHIM. ZH. (1973), 26(9), 768-74, XP001061897 ver compuesto XI y X —	1-3, 13-16
	-/—	

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.
☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
19 de Marzo de 2002	27/03/2002

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Scruton-Evans, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42644

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 209:00)

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	JP 06 145150 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK, JAPAN) 24 de Mayo de 1994 (1994-05-24) el documento completo —	1-60
A	MEDERSKI W W K R ET AL: "2, ANTAGONISTAS ENDOTELINOS: EVALUACION DE 2,1,3-BENZOTIADIAZOL COMO UN BIOISOSTER METILENDIOXIFENILO" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 1, 1998, páginas 17-22, XP001057891 ISSN: 0960-894X ver página 19 y Tabla 2 el documento completo — -/—	1-60

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
19 de Marzo de 2002	

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scruton-Evans, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42644

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	EP 0 449 196 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 de Octubre de 1991 (1991-10-02) el documento completo	1-60
X	WO 94 14434 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP; ELLIOTT JOHN DUNCAN (US); LEBER JACK DALE) 7 de Julio de 1994 (1994-07-07) ver especificamente fórmula I definiciones de R2 y R1 el documento completo	1-46
X	WO 97 19077 A (MERCK PATENT GMBH; MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 29 de Mayo de 1997 (1997-05-29) ver fórmula II	1-46
A	US 6 090 839 A (ADAMS ALAN D ET AL) 18 de Julio de 2000 (2000-07-18) el documento completo	1-60
A	WO 00 23425 A (NOVONORDISK AS; REDDY RESEARCH FOUNDATION (IN)) 27 de Abril de 2000 (2000-04-27) el documento completo	1-60
Y	EP 0 782 989 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 9 de Julio de 1997 (1997-07-09) el documento completo	1-60

INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Continuación de la casilla I.2

Reivindicaciones Nos.
1-4, 7, 9-11, 13-16, 18-20, 22-24, 26-29, 31, 33, 35-3, 38, 40, 42, 44, 46 (en parte)

Las presentes reivindicaciones
1-4, 7, 9-11, 13-16, 18-20, 22-24, 26-29, 31, 33, 35-36, 38, 40, 42, 44 y 46, se refieren a un número extremadamente grande de compuestos posibles. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas opciones, variables, permutaciones posibles y condiciones que se presenta una carencia de claridad (y/o consistencia) dentro del significado del Artículo 6 del PCT en tal grado que hacer una búsqueda significativa de las reivindicaciones es imposible. Por lo tanto, la búsqueda fue realizada para aquellas partes de la solicitud las cuales parecen ser claras (y/o concisas), especialmente los compuestos específicos de las reivindicaciones y ejemplos y una generalización razonable de los mismos, tal como R1 es CH2Ph (sustituido opcionalmente).

Se dirige la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o parte de ellas, relacionadas con invenciones respecto a las cuales no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional no necesita ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional es normalmente no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son o no modificadas seguido el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 01/42644

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
JP 6145150 A	24-05-1994	NINGUNO			
EP 0449196 A	02-10-1991	CA	2038925	A1	27-09-1991
		EP	0449196	A2	02-10-1991
		JP	4211651	A	03-08-1992
		US	5296499	A	22-03-1994
WO 9414434 A	07-07-1994	AU	5873594	A	19-07-1994
		CN	1096513	A	21-12-1994
		EP	0676959	A1	18-10-1995
		JP	8504826	T	28-05-1996
		MX	9400071	A1	29-07-1994
		WO	9414434	A1	07-07-1994
		ZA	9309516	A	06-06-1994
WO 9719077 A	29-05-1997	DE	19543639	A1	28-05-1997
		AU	7694496	A	11-06-1997
		WO	9719077	A1	29-05-1997
		EP	0863898	A1	16-09-1998
		ZA	9609775	A	21-05-1998
US 6090839 A	18-07-2000	AU	1856997	A	22-08-1997
		AU	719663	B2	11-05-2000
		AU	5615298	A	17-07-1998
		EP	0948327	A1	13-10-1999
		JP	2001511767	T	14-08-2001
		WO	9728149	A1	07-08-1997
		WO	9827974	A1	02-07-1998
		US	6160000	A	12-12-2000
WO 0023425 A	27-04-2000	AU	6190299	A	08-05-2000
		WO	0023425	A1	27-04-2000
		EP	1123279	A1	16-08-2001
EP 0782989 A	09-07-1997	AU	6370196	A	18-02-1997
		EP	0782989	A1	09-07-1997
		CA	2199978	A1	06-02-1997
		WO	9703965	A1	06-02-1997
		US	5891902	A	06-04-1999

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
APR 0 1 2002
JEFFREY M. GREENMAN

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
BAYER CORPORATION
Attn. Greenman, Jeffrey M.
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing *(day/month/year)* 27/03/2002
Applicant's or agent's file reference 5060-PCT PX4794WO	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 01/42644	International filing date *(day/month/year)* 09/10/2001
Applicant BAYER CORPORATION	

1. [X] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

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

   When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO
   34, chemin des Colombettes
   1211 Geneva 20, Switzerland
   Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

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

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

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

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

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

   Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

   Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Véronique Baillou

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

NOTES T FORM PCT/ISA/220

13

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

BNSDOCID <XBISA220NOENP4 I >

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international appplication is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

BNSDOCID. <XISA220NOENP4 1 >

24

15

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
5060-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 01/42644	09/10/2001	10/10/2000
Applicant		
BAYER CORPORATION		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/42644 16

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

Although claims 47-60 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/US 01/42644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/42 C07D491/04 C07D413/12 C07D409/04 C07D405/04
C07D417/04 C07D405/10 C07D401/12 C07D405/12 A61K31/404
A61K31/428 A61K31/423 A61K31/343 //(C07D491/04,317:00,

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ACHAB, SAIED ET AL: "An expeditious synthesis of structural analogs of the marine cytotoxic agents grossularines-1 and -2" TETRAHEDRON LETT. (1995), 36(15), 2615-18 , XP001057893 see compound 15 and 6 ——	1-3,10, 13,18, 22,26
X	GABRIELYAN, G. E. ET AL: "Indole derivatives. XXXVII. Synthesis of indole compounds containing a furan ring" ARM. KHIM. ZH. (1973), 26(9), 768-74 , XP001061897 see compound XI and X ——	1-3, 13-16

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2002	27/03/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scruton-Evans, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

I ·ational Application No
PCT/US 01/42644 18

27

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 06 145150 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK, JAPAN) 24 May 1994 (1994-05-24) the whole document	1-60
A	MEDERSKI W W K R ET AL: "2, ENDOTHELIN ANTAGONISTS: EVALUATION OF 2,1,3-BENZOTHIADIAZOLE AS A METHYLENDIOXYPHENYL BIOISOSTER" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 1, 1998, pages 17-22, XP001057891 ISSN: 0960-894X see page 19 and Table 2 the whole document	1-60

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 March 2002	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Scruton-Evans, I

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 449 196 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 October 1991 (1991-10-02) the whole document	1-60
X	WO 94 14434 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;ELLIOTT JOHN DUNCAN (US); LEBER JACK DALE) 7 July 1994 (1994-07-07) see especially formula I definitions of R2 and R1 the whole document	1-46
X	WO 97 19077 A (MERCK PATENT GMBH ;MEDERSKI WERNER (DE); OSSWALD MATHIAS (DE); DOR) 29 May 1997 (1997-05-29) see formula II	1-46
A	US 6 090 839 A (ADAMS ALAN D ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) the whole document	1-60
A	WO 00 23425 A (NOVONORDISK AS ;REDDY RESEARCH FOUNDATION (IN)) 27 April 2000 (2000-04-27) the whole document	1-60
Y	EP 0 782 989 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 9 July 1997 (1997-07-09) the whole document	1-60

2

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.:
1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35-3,38,40,42,44,46 (partly)

Present claims
1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35-36,38,40,42,44,,46 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely the specific compounds of the claims and examples and a reasonable generaliation thereof, such that R1 is CH2Ph (optionally substituted)

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 6145150	A	24-05-1994	NONE		
EP 0449196	A	02-10-1991	CA	2038925 A1	27-09-1991
			EP	0449196 A2	02-10-1991
			JP	4211651 A	03-08-1992
			US	5296499 A	22-03-1994
WO 9414434	A	07-07-1994	AU	5873594 A	19-07-1994
			CN	1096513 A	21-12-1994
			EP	0676959 A1	18-10-1995
			JP	8504826 T	28-05-1996
			MX	9400071 A1	29-07-1994
			WO	9414434 A1	07-07-1994
			ZA	9309516 A	06-06-1994
WO 9719077	A	29-05-1997	DE	19543639 A1	28-05-1997
			AU	7694496 A	11-06-1997
			WO	9719077 A1	29-05-1997
			EP	0863898 A1	16-09-1998
			ZA	9609775 A	21-05-1998
US 6090839	A	18-07-2000	AU	1856997 A	22-08-1997
			AU	719663 B2	11-05-2000
			AU	5615298 A	17-07-1998
			EP	0948327 A1	13-10-1999
			JP	2001511767 T	14-08-2001
			WO	9728149 A1	07-08-1997
			WO	9827974 A1	02-07-1998
			US	6160000 A	12-12-2000
WO 0023425	A	27-04-2000	AU	6190299 A	08-05-2000
			WO	0023425 A1	27-04-2000
			EP	1123279 A1	16-08-2001
EP 0782989	A	09-07-1997	AU	6370196 A	18-02-1997
			EP	0782989 A1	09-07-1997
			CA	2199978 A1	06-02-1997
			WO	9703965 A1	06-02-1997
			US	5891902 A	06-04-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Abril de 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/30895 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 209/42, 491/04, 413/12, 409/04, 405/04, 417/04, 405/10, 401/12, 405/12, A61K 31/404, 31/428, 31/423, 31/343 // (C07D 491/04, 317:00, 209:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/42644

(22) Fecha de Registro Internacional: Octubre 9 de 2001 (09.10.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/239,195 Octubre 10 de 2000 (10.10.2000) US
60/243,665 Octubre 27 de 2000 (27.10.2000) US

(71) Solicitante: BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, PA 15205 (US).

(72) Inventores: STOLLE, Andreas; Carl-Duisberg-Strasse 310, 51373 Leverkusen (DE). DUMAS, Jacques, P.; 98 Farmview Road, Bethany, CT 06524 (US). CARLEY, William; 7946 Prospect Place, La Jolla, CA 92037 (US). COISH, Phillip, D., G.; 548 Orange Street, Suite 401, New Haven, CT 06511 (US). MAGNUSON, Steven, R.; 124 Kimberly Avenue, Hamden, CT 06518 (US). WANG, Yamin; 10 Russet Road, Sandy Hook, CT 06482 (US). NAGARATHNAM, Dhanapalan; 52 Virginia Rail Road, Bethany, CT 06524 (US). LOWE, Derek, B.; 31 Bittersweet Lane, Hamden, CT 06518 (US). SU, Ning; 121 October Hill Road, Hamden, CT 06518 (US). BULLOCK, William, H.; 60 Herrmann Lane, Easton, CT 06612 (US). CAMPBELL, Ann-Marie; 69 Lynn Drive, Monroe, CT 06468 (US). QI, Ning; 109 Kaye Vue Dr. 1E, Hamden, CT 06514 (US). BARYZA, Jeremy, L.; 945 High School Way, Apt. #19, Mountain View, CA 94041 (US). COOK, James, H.; 174 Young Street, East Hampton, CT 06424 (US).

(74) Agentes: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:
_ Como derecho del solicitante para solicitar y que se le conceda una patente (Regla 4.17 (ii)) para todas las designaciones
_ Como derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones

Publicado:
__ *con reporte de búsqueda internacional*
__ *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS INDOLES Y SU USO COMO AGENTES ENLAZANTES PPAR-γ

(57) Resumen: Se revelan indoles sustituidos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos indoles, y su uso en tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ, tales como osteopenia, osteoporosis, cáncer, diabetes y ateroesclerosis.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/30895 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 209/42, 491/04, 413/12, 409/04, 405/04, 417/04, 405/10, 401/12, 405/12, A61K 31/404, 31/428, 31/423, 31/343 // (C07D 491/04, 317:00, 209:00)

(21) International Application Number: PCT/US01/42644

(22) International Filing Date: 9 October 2001 (09.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/239,195 10 October 2000 (10.10.2000) US
60/243,665 27 October 2000 (27.10.2000) US

(71) Applicant: BAYER CORPORATION [US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, PA 15205 (US).

(72) Inventors: . STOLLE, Andreas; Carl-Duisberg-Strasse 310, 51373 Leverkusen (DE). DUMAS, Jacques, P.; 98 Farmview Road, Bethany, CT 06524 (US). CARLEY, William; 7946 Prospect Place, La Jolla, CA 92037 (US). COISH, Phillip, D., G.; 548 Orange Street, Suite 401, New Haven, CT 06511 (US). MAGNUSON, Steven, R.; 134 Kimberly Avenue, Hamden, CT 06518 (US). WANG, Yamin; 10 Russet Road, Sandy Hook, CT 06482 (US). NAGARATHNAM, Dhanapalan; 52 Virginia Rail Road, Bethany, CT 06524 (US). LOWE, Derek, B.; 31 Bittersweet Lane, Hamden, CT 06518 (US). SU, Ning; 121 October Hill Road, Hamden, CT 06518 (US). BULLOCK, William, H.; 60 Herrmann Lane, Easton, CT 06612 (US). CAMPBELL, Ann-Marie; 69 Lynn Drive, Monroe, CT 06468 (US). QI, Ning; 109 Kaye Vue Dr. 1E, Hamden, CT 06514 (US). BARYZA, Jeremy, L.; 945 High School Way, Apt. #19, Mountain View, CA 94041 (US). COOK, James, H.; 174 Young Street, East Hampton, CT 06424 (US).

(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/30895 A1

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SUCH INDOLES AND THEIR USE AS PPAR-γ BINDING AGENTS

(57) Abstract: Disclosed are substituted indoles, pharmaceutical compositions containing such indoles, and their use in treating or preventing PPAR-γ mediated diseases or conditions, such as osteopenia, osteoporosis, cancer, diabetes and atherosclerosis.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 5060-PCT	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US01/42644	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 9 de Octubre de 2001 (09.10.2001)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10 de Octubre de 2000 (10.10.2000)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC(7): C07D 209/42, 417/04, 491/04, 413/12, 409/04, 405/04, 405/10, 401/12, 405/12; A61K 31/404, 31/428 y US Cl.: 514/235.2, 254.09, 314, 415; 548/159, 217, 455, 469		
Solicitante **BAYER CORPORATION**		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 11 de Abril de 2002 (11.04.2002)	Fecha de terminación de este reporte 10 de Enero de 2003 (10.01.2003)
Nombre y dirección de correo de la IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Fax No. (703) 306-3230	Funcionario autorizado Rebeca L Anderson Teléfono No. (703) 308-1235

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US01/42644

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-181 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA, presentadas con la carta de _____

☒ las reivindicaciones:

páginas 182-227 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA, presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma _____ el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas NINGUNA

☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA

☐ los dibujos, página/fig NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* *Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "presentadas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).*

** *Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.*

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL | Solicitud internacional No. PCT/US01/42644

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35,36,38,40,42,44,46 y 49-60

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 49-60

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

Reivindicaciones 49-60 son reivindicaciones dependientes múltiples impropias según la Regla 6.4(a) del PCT

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35,36,38,40,42,44 y 46

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US01/42644

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. AFIRMACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	SI
	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	SI
	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	SI
	Reivindicaciones	Favor Ver Hoja a Continuación	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Reivindicaciones 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47 y 48 cumplen los criterios expuestos en el artículo 33(2)-((4) del PCT, debido a que la técnica anterior no enseña ni sugiere completamente los compuestos reivindicados o su uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con PPAR tales como osteoporosis y ateroesclerosis.

VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones son hechas sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre las cuestiones si las reivindicaciones están soportadas completamente por la descripción:

Las reivindicaciones 1-4, 7, 9-11, 13-16, 18-20, 22-24, 26-29, 31, 33, 35-36, 38, 40, 42, 44 y 46 no fueron buscadas en la PCT/ISA/210 y ninguna opinión significativa se puede hacer. Estas reivindicaciones se refieren a un número extremadamente grande de compuestos posibles. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas opciones, variables, permutaciones posibles y condiciones que se presenta una carencia de claridad (y/o consistencia) dentro del significado del Artículo 6 del PCT en tal grado que hacer una búsqueda significativa de las reivindicaciones es imposible.

Por lo tanto, la búsqueda fue realizada para aquellas partes de la solicitud las cuales parecen ser claras (y/o concisas), especialmente los compuestos específicos de las reivindicaciones, 5-6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, y 47-48 y la generalización razonable de los mismos, tal como R1 es CH2Ph (sustituido opcionalmente).

Ninguna opinión significativa puede hacerse de las reivindicaciones 49-60, las cuales son reivindicaciones dependientes múltiples impropias según la regla 6.4(a) del PCT.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US01/42644 29

Casilla Suplementaria

(Para ser usada cuando el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no es suficiente)

V.1. Declaraciones Razonadas:

La opinión en cuanto a la Novedad fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 48

La opinión en cuanto a la Novedad fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

La opinión en cuanto al Nivel Inventivo fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 39, 41, 43, 45, 47, 48

La opinión en cuanto al Nivel Inventivo fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

La opinión en cuanto a la Aplicabilidad Industrial fue positiva (Si) con respecto a las reivindicaciones 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 48

La opinión en cuanto a la Aplicabilidad Industrial fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones NINGUNA

89

30

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5060-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US01/42644	International filing date *(day/month/year)* 09 October 2001 (09.10.2001)	Priority date *(day/month/year)* 10 October 2000 (10.10.2000)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07D 209/42, 417/04, 491/04, 413/12, 409/04, 405/04, 405/10, 401/12, 405/12; A61K 31/404, 31/428 and US Cl.: 514/235.2, 254.09, 314, 415; 548/159, 217, 455, 469		
Applicant BAYER CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 12 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of ___ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
11 April 2002 (11.04.2002)	10 January 2003 (10.01.2003)
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/42644

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☒ the international application as originally filed.

☒ the description:
pages 1-181 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☒ the claims:
pages 182-227, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☐ the drawings:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language: ____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination(under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in printed form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

☐ the description, pages NONE

☐ the claims, Nos. NONE

☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

** Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*

*** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/42644

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35,36,38,40,42,44,46 and 49-60

because:

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

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 49-60 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Claims 49-60 are improper multiple dependent claims under PCT Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-4,7,9-11,13-16,18-20,22-24,26-29,31,33,35,36,38,40,42,44 and 46

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/42644

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO
Inventive Step (IS)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47 and 48 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(4), because the prior art does not teach or fairly suggest the claimed compounds or their use for the treatment of PPAR related diseases such as osteoporosis and atherosclerosis.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/42644

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-4, 7, 9-11, 13-16, 18-20, 22-24, 26-29, 31, 33, 35-36, 38, 40, 42, 44, and 46 were not searched in the PCT/ISA/210 and no meaningful opinion can be made. These claims relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity (and/or conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search was carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely the specific compounds of the claims, 5-6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, and 47-48 and the reasonable generalization thereof, such that R1 is CH_2Ph (optionally substituted).
No meaningful opinion can be made for claims 49-60, which are improper multiple dependent claims under PCT Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/42644

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

V.1. Reasoned Statements:
The opinion as to Novelty was positive (Yes)with respect to claims 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 48
The opinion as to Novelty was negative (No) with respect to claims NONE
The opinion as to Inventive Step was positive (Yes)with respect to claims 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 39, 41, 43, 45, 47, 48
The opinion as to Inventive Step was negative(NO) with respect to claims NONE
The opinion as to Industrial Applicability was positive (YES) with respect to claims 5, 6, 8, 12, 17, 21, 25, 30, 32, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 48
The opinion as to Industrial Applicability was negative(NO) with respect to claims NONE

45
36

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GLAXOSMITHKLINE
CIP Mai-B475
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 22709-3398
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
9 de Julio de 2002 (09.07.02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
5060-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/42644

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
9 de Octubre de 2001 (09.10.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

BAYER CORPORATION
100 Bayer Road
Pittsburgh, PA 15205
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad: US

País de Residencia: US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☒ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
One Franklin Plaza
Philadelphia, PA 19102
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

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

Facsímile No.: (41-22) 740.14.35

Funcionario autorizado
Jaime LEITAO

Teléfono No.: (41-22) 338.83.38

Forma PCT/IB/306 (Marzo 1994)

PCT/US01/42

PATENT COOPERATION TREATY

IP&S | RHB | Elaine

GlaxoSmithKline Corp. PX4794 (04)

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED
AUG - 2 2002
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

To:

GLAXOSMITHKLINE
CIP Mail-B475
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 22709-3398
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year): 09 July 2002 (09.07.02)	
Applicant's or agent's file reference: 5060-PCT PX4794WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/US01/42644	International filing date (day/month/year): 09 October 2001 (09.10.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [ ] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address:
BAYER CORPORATION
100 Bayer Road
Pittsburgh, PA 15205
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

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

[ ] the person [X] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
One Franklin Plaza
Philadelphia, PA 19102
United States of America

State of Nationality:
State of Residence:
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

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

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer
Jaime LEITAO
Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/306 (March 1994) 004662018

47
38

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

GLAXOSMITHKLINE
CIP Mai-B475
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 22709-3398
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
9 de Julio de 2002 (09.07.02)

Archivo de referencia del solicitante o agente
5060-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/42644

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
9 de Octubre de 2001 (09.10.01)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☐ el solicitante ☐ el inventor ☒ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

GREENMAN, Jeffrey, M.
Bayer Corporation
400 Morgan Lane
West Haven, CT 06516
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad | País de Residencia

No. Teléfono (203) 812-3964

No. Facsímile (203) 812-5492

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☒ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

GLAXOSMITHKLINE
CIP Mai-B475
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 22709-3398
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad | País de Residencia

No. Teléfono (919) 483-2370

No. Facsímile (919) 483-7988

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

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

Facsímile No.: (41-22) 740.14.35

Funcionario autorizado
Jaime LEITAO

Teléfono No.: (41-22) 338.83.38

Forma PCT/IB/306 (Marzo 1994)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

GLAXOSMITHKLINE
CIP Mai-B475
Five Moore Drive
P.O. Box 13398
Research Triangle Park, NC 22709-3398
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
09 July 2002 (09.07.02)	
Applicant's or agent's file reference	
5060-PCT	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US01/42644	09 October 2001 (09.10.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GREENMAN, Jeffrey, M. Bayer Corporation 400 Morgan Lane West Haven, CT 06516 United States of America		
	Telephone No.: (203) 812-3964	
	Facsimile No.: (203) 812-5492	
	Teleprinter No.:	

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

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GLAXOSMITHKLINE CIP Mai-B475 Five Moore Drive P.O. Box 13398 Research Triangle Park, NC 22709-3398 United States of America		
	Telephone No.: (919) 483-2370	
	Facsimile No.: (919) 483-7988	
	Teleprinter No.:	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jaime LEITAO
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS INDOLES Y SU USO COMO AGENTES ENLAZANTES PPAR-γ

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

En la presente solicitud se revelan indoles sustituidos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos indoles, y su uso en tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ, tales como osteopenia, osteoporosis, cáncer, diabetes y ateroesclerosis.

INDOLES SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DICHOS INDOLES Y SU USO COMO AGENTES ENLAZANTES PPAR-γ

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a indoles sustituidos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos indoles, y su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por el Receptor Activado Proliferador de Peroxisoma-γ (PPAR-γ).

Antecedentes

Los Receptores Activados Proliferadores de Peroxisoma (PPARs) pertenecen a la superfamilia receptora de esteroides/retinoides de factores de transcripción activados por ligandos. Willson y otros, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241. Hasta la fecha se han identificado tres PPARs de los mamíferos, particularmente PPAR-γ, PPAR-γ y PPAR-γ.

Los PPARs regulan la expresión de los genes objetivo uniéndose a los elementos de respuesta de ADN como heterodímeros con el receptor X retinoide. Estos elementos de respuesta de ADN han sido identificados con en las regiones reguladores de un número de genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de lípidos y equilibrio de energía. El papel biológico de los PPARs en la regulación del metabolismo y almacenamiento de lípidos ha sido estudiado recientemente. Spiegelman, *Diabetes* (1998), Vol. 47, pp. 507-514; Schoonjans y otros *Curr. Opin. Lipidol.* (1997), Vol. 8 pp 159-166; Brun y otros Curr. Opin. Lipidol. (1997), Vol. 8, pp 212-218.

Las moléculas que interactúan con PPAR-γ pueden ser útiles en la modulación de procesos mediados por PPAR-γ para el tratamiento o prevención de varias enfermedades y condiciones. Por ejemplo, los ácidos

grasos dietarios esenciales y algunos de sus metabolitos eicosanoides son ligandos hormonales que naturalmente se presentan para el receptor PPAR-γ, el cual puede promover la adipogénesis a través de la activación del receptor PPAR-γ. Kliewer y otros *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1997), Vol. 94, pp 4318-4323; Kliewer y otros *Cell (Célula) (1995)*, Vol. 83, pp 813-819. Por lo tanto, las moléculas que inhiben los efectos adipogénicos de las hormonas PPAR-γ endógenas podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por el incremento de acumulación de grasa o almacenamiento de lípidos, como osteoporosis, obesidad y acné. Tontonoz y otros *Cur. Opin. Genet. Dev.* (1995), Vol. 5, pp 571-576. Por ejemplo, se ha observado que la clase tiazolidinediona (TZD) de ligandos de PPAR-γ promueve la adipogénesis en la médula ósea e inhibe la expresión de los marcadores del fenotipo osteoblasto, como la fosfatasa alcalina. Paulik y otros *Cell Tissue Res.* (1997), Vol. 290, pp 79-87. Estos efectos pueden llevar a una baja densidad mineral ósea y osteoporosis. De forma similar, se conoce que las TZDs pueden promover la acumulación de lípidos en los sebositos. Rosenfield y otros *N. Dermatology* (1998), Vol. 196, pp 43-46. Estos efectos pueden llevar a la diferenciación de sebositos y a la formación de acné. Por lo tanto, las moléculas que bloquean la adipogénesis en los adipositos, pre-adipositos, la médula ósea, o los sebositos puede tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la obesidad, la osteoporosis o el acné.

El receptor PPAR-γ se ha encontrado en tejidos distintos al adiposo, y se cree que los ligandos sintéticos de PPAR-γ y las hormonas naturales de PPAR-γ (ligandos naturales) pueden tener efectos beneficiosos en muchas otras enfermedades incluyendo enfermedades cardiovasculares, inflamaciones y cáncer. Schoonjans, anterior; Ricote y otros *Nature (Naturaleza)* (1998), Vol. 391, pp 79-82; Mueller y otros *Mol. Cell.* (1998), Vol. 1, pp 465-470.

Los ligandos de PPAR-γ TZD mejoran la acción de la insulina en el hombre y reducen la circulación de los niveles de glucosa en modelos roedores de diabetes. El receptor PPAR-γ es expresado en el tejido adiposo y juega un papel fundamental en la regulación de la diferenciación *in vitro* de adipositos. TZD como la rosiglitazona induce la diferenciación *in vitro* de adipositos a través de la activación del receptor PPAR-γ.

A pesar de que claramente existen usos terapéuticos para ligandos PPAR-γ en el tratamiento de enfermedades de metabolismo de lípidos y equilibrio de energía, es posible que éstos fármacos tengan efectos secundarios. Por ejemplo, los ligandos de PPAR-γ que promueven la diferenciación *in vitro* de adipositos pueden llevar a un incremento de acumulación de grasa y de ganancia de peso. Este efecto secundario podría compensar los efectos beneficiosos de un ligando de PPAR-γ en el tratamiento de diabetes u otras enfermedades donde la obesidad es un factor de riesgo. Spiegelman (arriba); Brun (arriba).

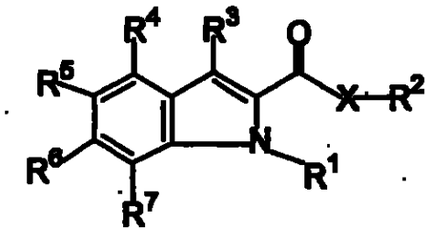
Se conoce entre otros miembros de la superfamilia receptora de esteroides/retinoides que los ligandos sintéticos pueden identificarse, los cuáles imitan muchos de los efectos beneficiosos pero inhiben algunos de los efectos secundarios desfavorables de las hormonas naturales. McDonnell, *Biochem. Soc. Trans.* (1998), Vol. 26, pp 54-60. Estos ligandos sintéticos se les ha catalogado de distintas maneras, incluyendo antagonistas, anti-hormonas, agonistas parciales, moduladores receptores selectivos, ligandos selectivos de tejido, y otros. Katzenellenbogen y otros, *Mol. Endocinol.* (1996), Vol. 10, pp 119-131. Se necesitarán compuestos que modulen los procesos mediados por PPAR-γ para el tratamiento o prevención de enfermedades como la osteoporosis, cáncer, etc. sin los efectos secundarios concomitantes de las hormonas naturales.

53
44

Resumen de la Invención

La invención proporciona compuestos que modulan los procesos mediados por PPAR-γ, particularmente los compuestos de indol substituidos, los cuáles pueden actuar como agonistas o antagonistas del PPAR-γ y de esta forma modulan los procesos mediados por PPAR-γ. La invención adicionalmente proporciona composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Finalmente, la invención proporciona los métodos de tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR- en un mamífero mediante la administración de un compuesto de la invención.

La invención se refiere a los compuestos de la Fórmula I:



(I)

donde

R^1

es R^8-R^9;

R^8

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $(CH_2)_tS(=O)_2$, y $(CH_2)_nC(=O)$;

t

es 1-7;

n

es 0-8;

R^9

es seleccionado de fenilo, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterocicialquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^9 puede ser sustituido por alcoxy de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, halógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo , o $Q\text{-}(CH_2)_nR^{10}$;

Q

es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

R^{10}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R^{33}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 1-8 átomos de carbono y alquinilo de 1-8 átomos de carbono;

X

es seleccionado de NR^{33}, NH, O, y S;

R^2

es seleccionado de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, y $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$;

R^{11}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, con la condición de que R^{11} no es isoxazol,

donde R^{11} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono, y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

R^3

es seleccionado de:

(a) R^{12}-R^{13}, donde

R^{12}

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono y C(=O), y

R^{13}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos

seleccionados de N, S y O y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O,

donde R^{13} puede ser sustituido por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; o

(b) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

todas los cuales pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 hereroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o que pueden ser espiro fundidos con cicloalquilo de 3-9 átomos

de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; o

(c) arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, los cuáles están sustituidos con 1-3 de lo siguiente:

(i) $Si(CH_3)_3$;

(ii) Cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(iii) $S(=O)_2R^{14}$

donde R^{14} es seleccionado de cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos de N, S y O;

(iv) R^{15}, que se combina con R^5 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_t-Y-$,

Donde Y es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

(v) $C(=O)R^{16}$,

- donde R^{16} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y $Z-R^{17}$,

- donde Z es seleccionado de $(CH_2)_n$, NH, NR^{33}, O y S,

- donde R^{17} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(vi) $Z-R^{18}-R^{19}$, donde:

- donde R^{18} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8

átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y $(CH_2)_nC(=O)$, y

R^{19} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, $R^{20} - R^{21}$ y Z-R^{21}, y

- Z es tal y como arriba se define, y
- R^{20} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y
- R^{21} es seleccionado de hidrógeno, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14

átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

con la condición de que R^3 es furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, R^3 puede ser no sustituido, y

con la condición adicional que (1) cuando R^3 es arilo o heteroarilo, Z es O o $(CH_2)_n$, R^{18} es $(CH_2)_nC(=O)$, alquilo, arilo o heteroarilo, y R^{19} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo o alquilo, o (2) cuando R^3 es fenilo o naftilo y R^{16} es alquilo, se aplica una de las siguientes:

- R^5 es otro diferente a hidrógeno y R^{23} es otro diferente a alquilo o alquenilo,
- X es NH y R^2 es $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$,
- R^8 es $(CH_2)_nC(=O)$, $(CH_2)_tS(=O)_2$, alquenilo o alquinilo,
- R^9 es sustituido con $Q(CH_2)_nR^{10}$,
- R^7 es diferente de hidrógeno, o
- R^4 es diferente de hidrógeno; y

(d) furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo,

haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; o

R^4

es seleccionado de hidrógeno y $E\text{-}R^{34}\text{-}R^{35}$,

donde

E es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

R^{34} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R^{35} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; y

R^{33} tienen el significado arriba mencionado;

R^5

(1) es seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) $(CH_2)_qCOOH$

donde q es 1-4

(c) $C(=O)R^{22}$,

donde R^{22} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionado de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(d) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(e) $-(CH_2)_n$-D-R_{23}, donde:

(i) D es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O, y

(ii) R^{23} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $C(=O)R^{24}$, Y $(CH_2)_mR^{24}$, donde

- m es 0-4, con la condición de que cuando R^3 es fenilo o naftilo, Z es O, R^{18} es alquilo y R^{19} es hidrógeno,

halógeno, haloalquilo o alquilo, m es 1-4

- R^{24} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, C(=O)OH, NHR^{27}-R^{28}, NR^{27}-R^{28}, $(CH_2)_nOR^{27}$-R^{28}, NH-R^{29}-R^{30} y R^{29}-R^{30},

- R^{27} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,

- R^{28} es seleccionado de hidrógeno, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{29} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2

heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{30} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, halalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y C(=O)OH, o

(2) R^5 se combina con R^6 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_t-Y-$,

donde Y es tal y como se define arriba;

R^6

es seleccionado de hidrógeno, OH y $T-R^{18}-R^{19}$,

donde T es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O y R^{18}, R^{19} y R^{33} son tal y como se definen arriba.

R^7

es seleccionado de hidrógeno, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_n-D-R^{23}$, y $R^{31}-R^{32}$,

donde D, R^{22} y R^{23} son tal y como se definen arriba, y

R^{31}

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, y C(=O), y

R^{32}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

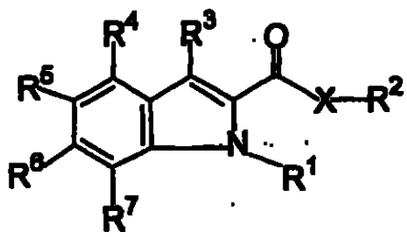
donde R^{32} puede ser sustituido con alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o halógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención adicionalmente se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen cualquiera de los compuestos anteriormente descritos de la Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una condición o enfermedad mediada por PPAR-γ en un mamífero. La condición o enfermedad mediada por PPAR-γ puede ser osteoporosis, osteopenia, cáncer mediado por PPAR-γ, incluyendo cáncer de seno, próstata, colon, y pulmones, inflamaciones, incluyendo aterosclerosis, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedad de Alzheimer y artritis reumatoidea, hipertensión hiperglicemia, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, síndrome X, resistencia . a la insulina, obesidad, dislipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesteremia y desórdenes de la piel como acné, psoriasis, dermatitis, eccemas, queratosis y

condiciones inflamatorias de la piel causadas por lupus eritomatoso. Los métodos de la invención se refieren a la administración de un compuesto de la Fórmula I o un compuesto de la Fórmula IIa:



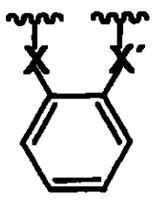
(IIa)

donde

R^1

(1) es seleccionado de hidrógeno y R^8-R^9, o

(2) se combina con R^7 para formar un radical de la fórmula



R^8

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $(CH_2)_nS(=O)_2$ y $(CH_2)_nC(=O)$;

R^9

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2

heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquelino de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

donde R^9 puede ser sustituido con alcoxi de 1-8 átomos de carbono, y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, halógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o X-$(CH_2)_nCH_3R^{10}$,

R^{10}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

X y X'

cada uno de ellos es seleccionado independientemente de NH, NR^{33}, $(CH_2)_n$, O y S;

n

es un número de 0-8;

R^{33}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono y alquinilo de 2-8 átomos de carbono;

R^2

Es seleccionado de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, $NHS(=O)_2R^{11}$ y $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$;

R^{11}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^{11} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un numero de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

R^3

es seleccionado de:

(a) hidrógeno,

(b) $R^{12}R^{13}$, donde

R^{12}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, y $(CH_2)_nC(=O)$,

R^{13}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y

heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^{13} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o halógeno;

(c) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, todos los cuáles pueden ser:

(i) sustituidos con arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y $C(=O)(CH_2)_nCH_3$, o

(ii) fusionados con un anillo espiro de 1-6 átomos de carbono, o

(ii) fusionados con un arilo de 5-14 átomos de carbono o un heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cualquiera de los cuáles puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

(d) arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cualquiera de los cuáles pueden ser sustituidos con:

(i) $-Si(CH_3)_3$;

(ii) $S(=O)_2R^{14}$,

donde R^{14} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(iii) R^{15}, que se combina con R^5 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_n-Y-$,

donde Y y n son tal y como arriba se definen;

(iv) $C(=O)R^{16}$,

- donde R^{16} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono y X-R^{17}

- donde R^{17} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y

- donde X es tal y como arriba se define;

(v) X-$R^{18}R^{19}$

- R^{18} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{19} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y X-R^{21}

- X es tal y como arriba se define,

- R^{20} es arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y

- R^{21} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos

de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

R^4

es seleccionado de hidrógeno y $X\text{-}R^{18}\text{-}R^{19}$,

donde X, R^{18} y R^{19} tienen los mismos significados mencionados arriba;

R^5

(1) es seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) $R^{12}\text{-}R^{13}$,

donde R^{12} y R^{13} son tal y como arriba se definen,

(c) $C(=O)R^{22}$, donde

R^{22} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(d) alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos

seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(e) $-(CH_2)_n-Y-R^{23}$, donde:

(i) Y y n son tal y como arriba se definen,

(ii) R^{23} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $C(=O)R^{24}$, $(CH_2)_nR^{24}$, y $R^{25}-R^{26}$, donde

- R^{25} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,
- R^{26} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,
- R^{24} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, C(=O)OH, NHR^{27}-R, $NR^{27}-R^{28}$, $NR^{33}R^{27}-R^{28}$, $(CH_2)_nR^{27}-R^{28}$ y $R^{29}-R^{30}$.

- R^{27} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,

- R^{28} es seleccionado de hidrógeno, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, todos los cuáles, con excepción del hidrógeno, pueden ser fundidos con arilo 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{29} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y

- R^{30} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono, y un

número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(2) se combina con R^6 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_n-Y-$,

donde Y y n tienen los significados mencionados arriba;

R^6

es seleccionado de hidrógeno, OH y $X-R^{18}-R^{19}$,

donde X, R^{18} y R^{19}, tienen los significados mencionados arriba;

R^7

es seleccionado de hidrógeno, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_n-Y-R^{23}$, y $R^{12}-R^{13}$

donde R^{22}, R^{23}, R^{12}, R^{13}, Y y n tienen los significados mencionados arriba;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para el tratamiento o prevención de condiciones y enfermedades mediadas por PPAR-γ. Por lo tanto, los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones y enfermedades

mediadas por PPAR-γ sin los efectos secundarios concomitantes no deseados de las hormonas naturales. Estos y otros aspectos de la invención serán más aparentes de la siguiente descripción y reivindicaciones.

Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona nuevos indoles sustituidos de Fórmula I, composiciones farmacéuticas que contienen dichos indoles y su uso en el tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ en un mamífero. La invención adicionalmente proporciona los métodos de tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ en un mamífero, como los humanos, mediante la administración de un compuesto de la Fórmula IIa. Los compuestos de la Fórmula I y la Fórmula IIa fueron ampliamente descritos arriba.

Es una realización de los compuestos de la Fórmula I:

R^6 es alquilo

R^9 es fenilo, el cual puede ser o no sustituido;

X es O;

R^2 es hidrógeno; y

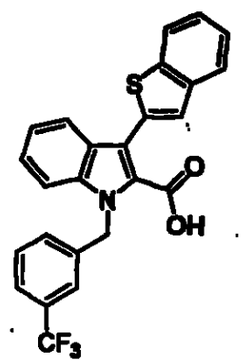
R^3 es arilo, particularmente fenilo, o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede ser o no sustituido.

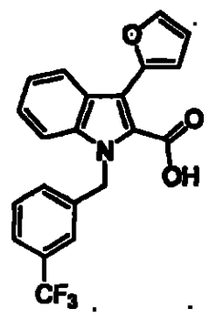
Tal y como se utiliza en el presente, el término "arilo" incluye estructuras de anillos aromáticos que son sustituyentes en otro átomo. Estos arilos también pueden ser sustituidos con sustituyentes, como halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, etc. Ejemplos no limitativos de arilos incluyen fenilo, naftilo, etc. Igualmente, el término "heteroarilo" tal y como se utiliza en el presente incluye estructuras de anillos aromáticos que contienen entre uno y dos

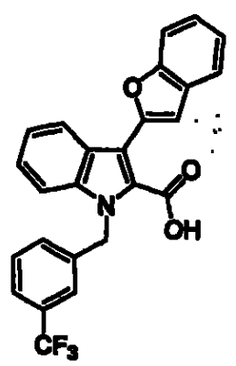
heteroátomos, como O, N y S, que son sustituyentes en otro átomo. Estos heteroarilos también pueden ser sustituidos con sustituyentes como alquilo, alquenilo, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, haloalquilo, etc. Ejemplos no limitativos de heteroarilos incluyen piridilo, furilo, quinolilo, etc.

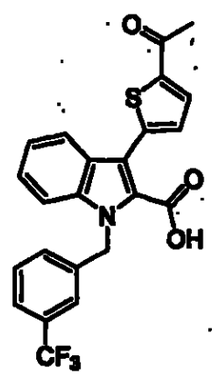
Tal y como se utiliza en el presente, el término "alquilo" incluye alquilos de cadenas rectas o ramificadas de entre 1 y 8 átomos de carbono. El término "alquenilo" incluye alquenilos de cadenas rectas o ramificadas de entre 2 y 8 átomos de carbono. Tal y como se utiliza en el presente, el término "alquinilo" incluye alquinilos de cadenas rectas o ramificadas de entre 2 y 8 átomos de carbono. Dichos alquilos, alquenilos y alquinilos pueden ser terminales o pueden ser enlazantes de otras porciones de una molécula.

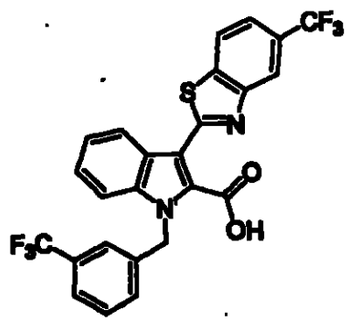
Ejemplos de compuestos de la invención donde R^3 es heteroarilo incluyen, pero no se limitan a:

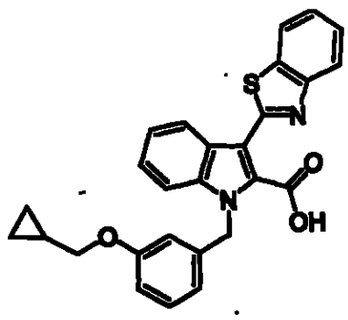


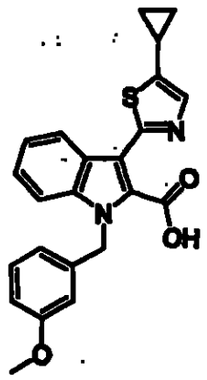


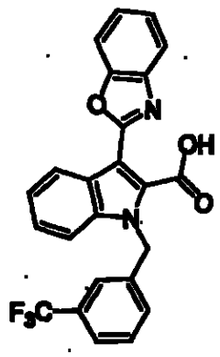


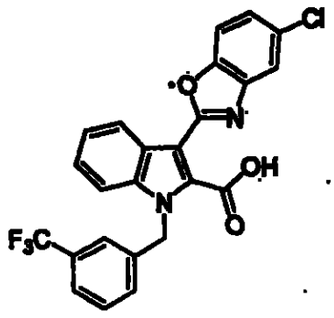


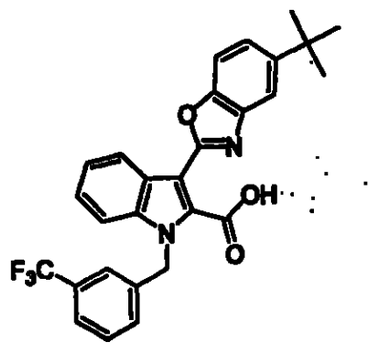


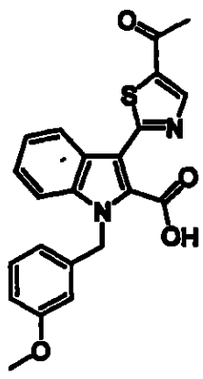




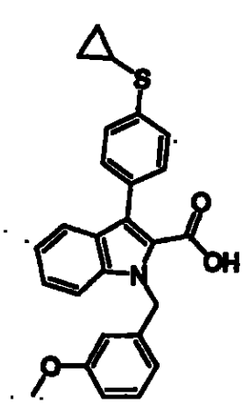
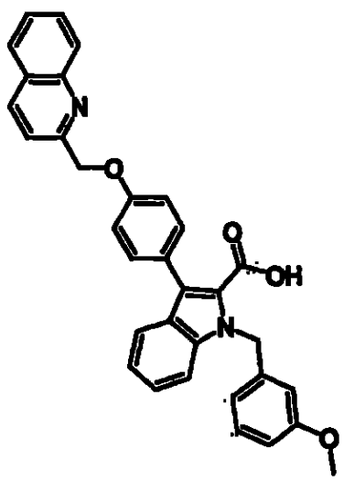
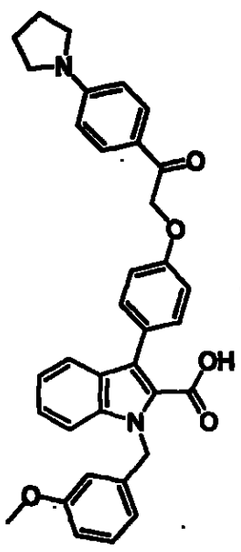
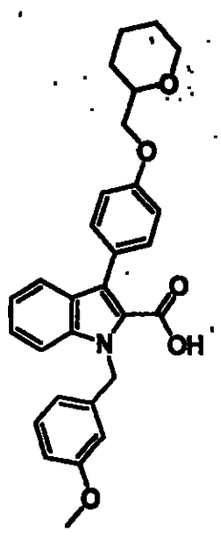
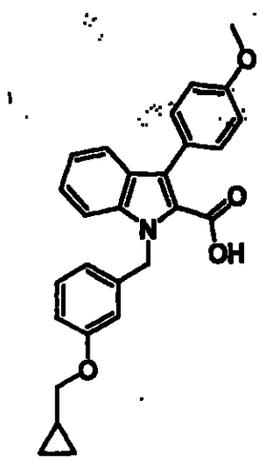
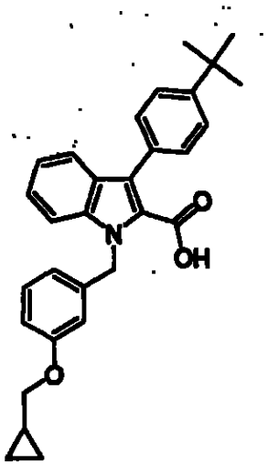


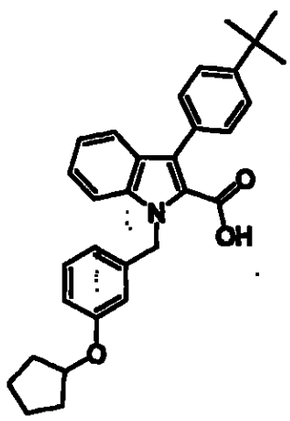


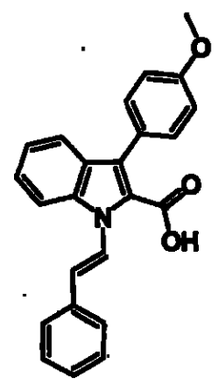


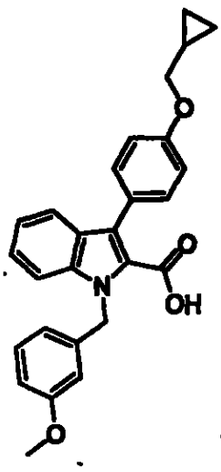


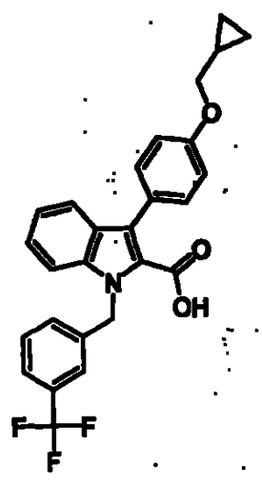
Ejemplos de compuestos de la invención donde R^3 es fenilo incluyen, pero no se limitan a

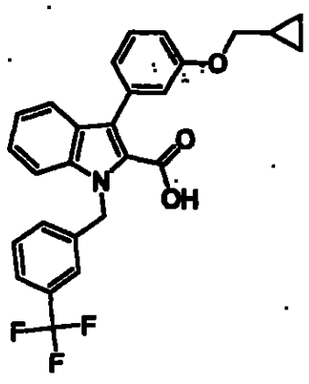







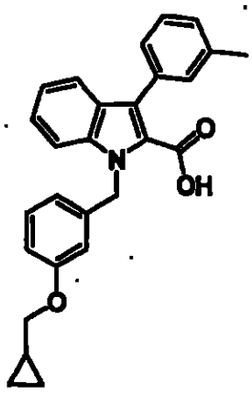


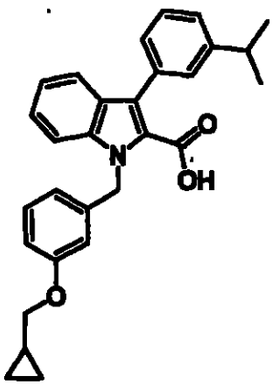


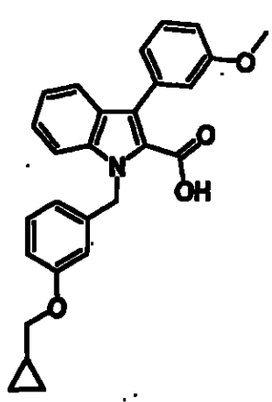


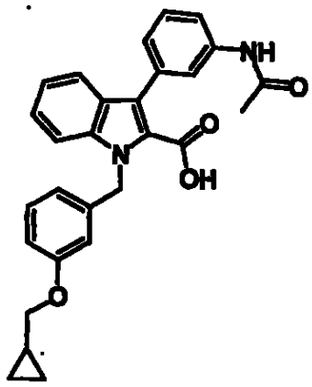


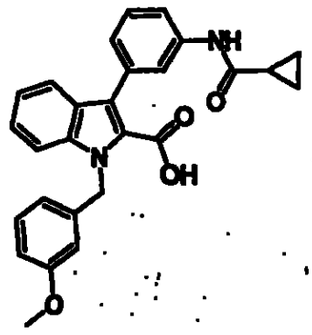


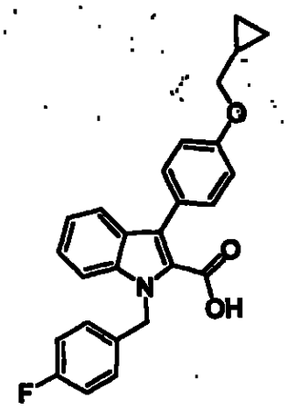


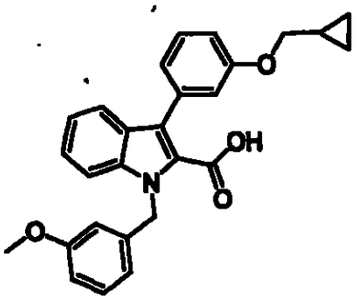


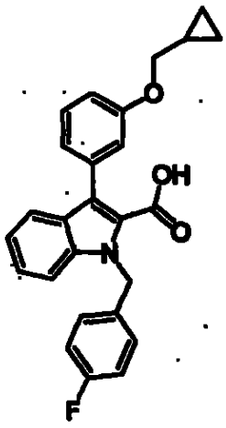


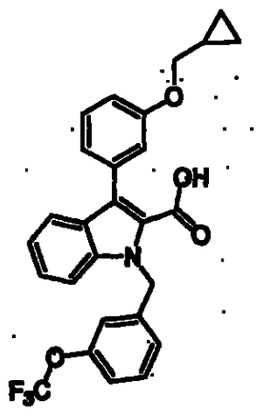


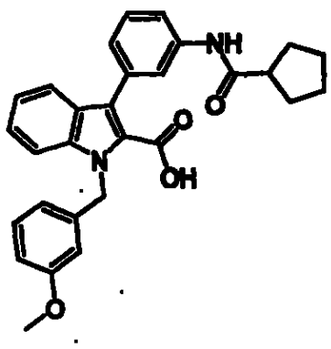


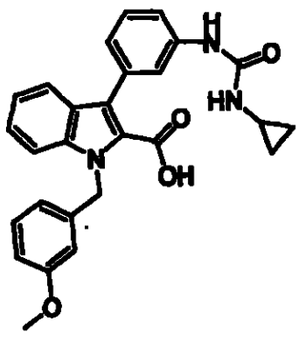


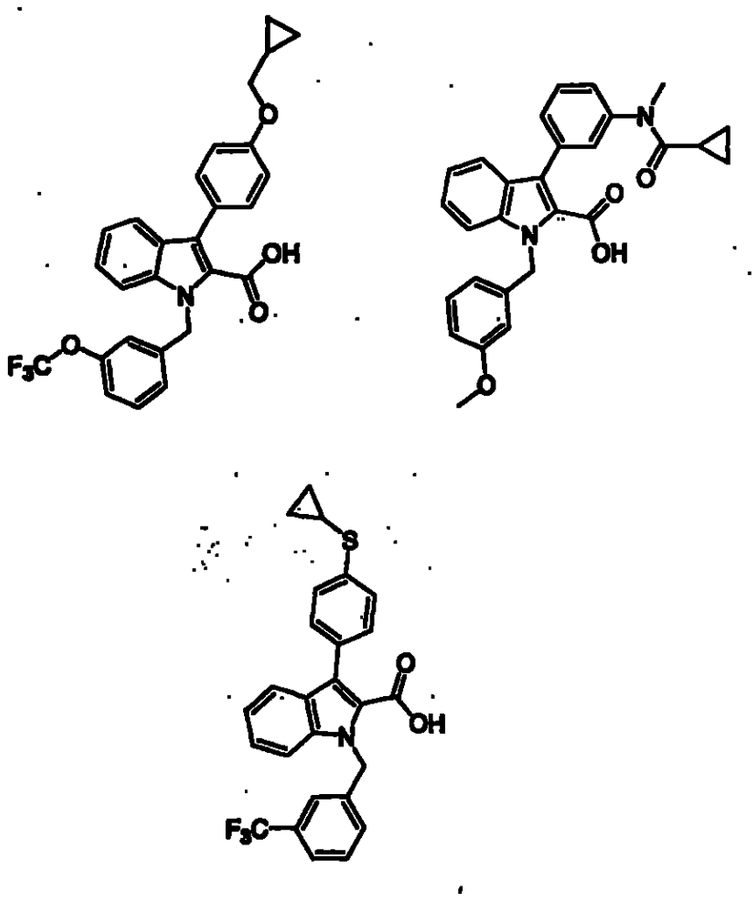




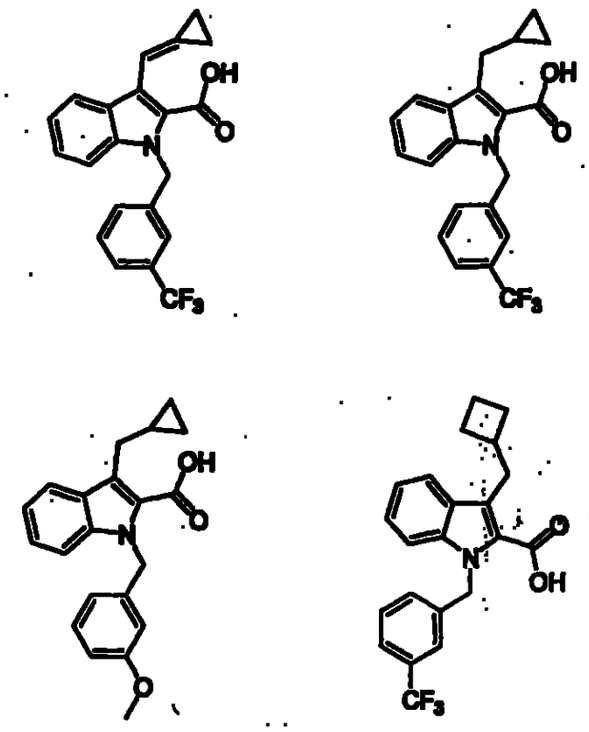




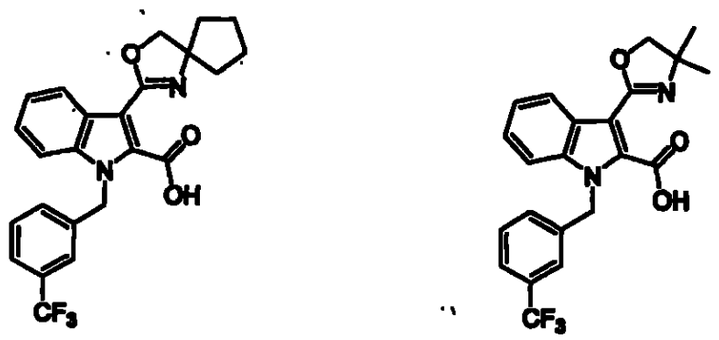




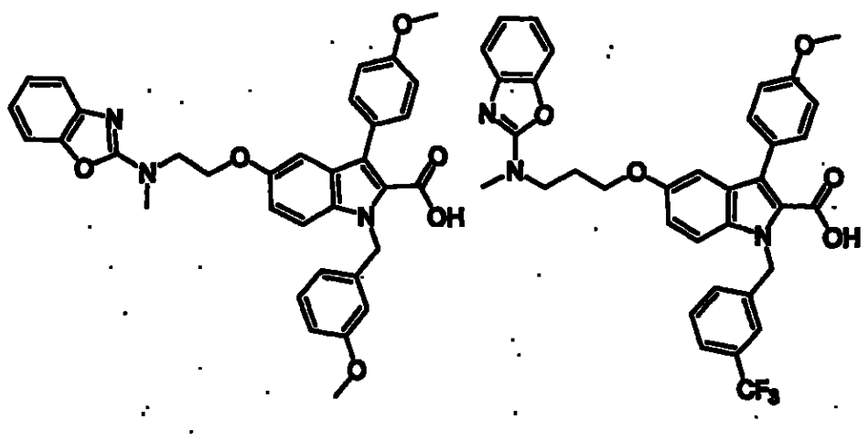
En otra realización de la invención, R^3 es R^{12}-R^{13}, donde R^{13} es cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo. Ejemplos de compuestos de la invención donde R^3 es R^{12}-R^{13} incluyen, pero no se limitan a:

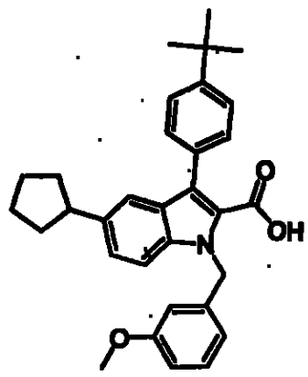


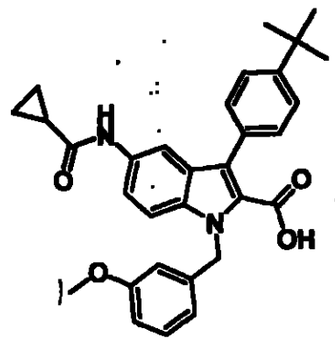
En otras realizaciones de la invención R^3 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo, los cuáles pueden ser sustituidos o fundidos con un anillo espiro de 3-9 átomos de carbono. Ejemplos de compuestos de la invención donde R^3 es cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a:

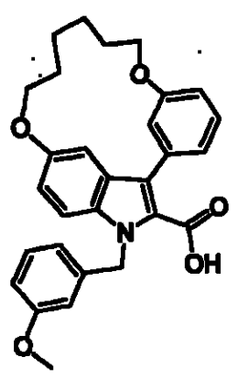


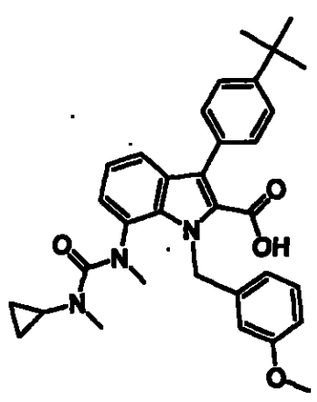
Aún en otras realizaciones de la invención, R^4, R^5, R^6 y/o R^7 son diferentes a hidrógeno. Ejemplos de compuestos de la invención donde R^4, R^5, R^6 y/o R^7 son diferentes a hidrógeno, incluyen, pero no se limitan a:

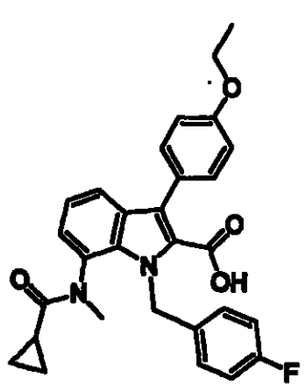


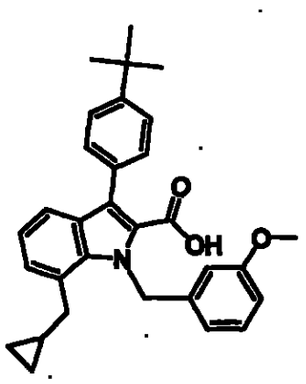


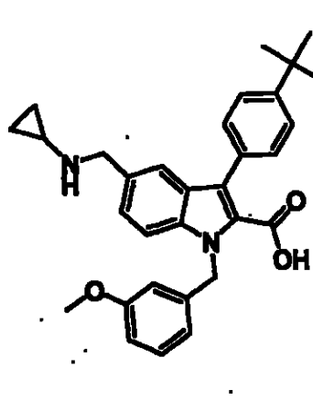


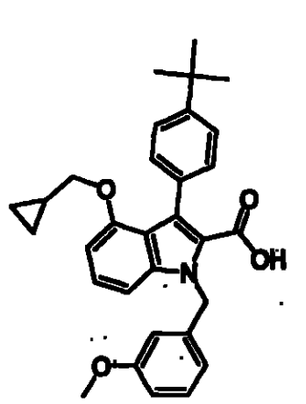


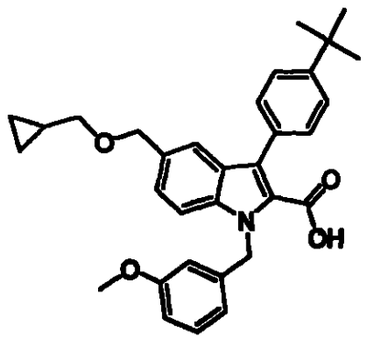


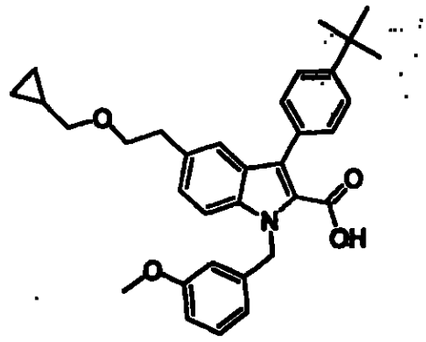


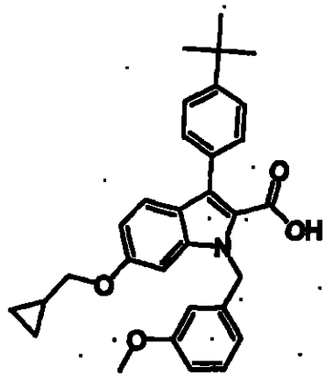


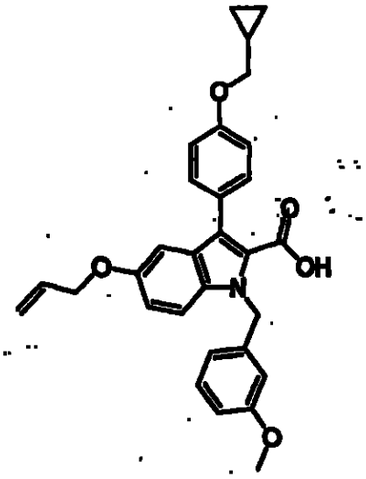


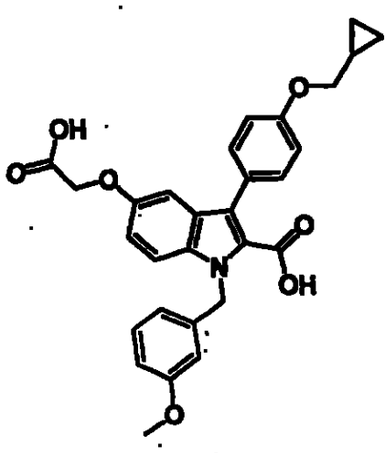


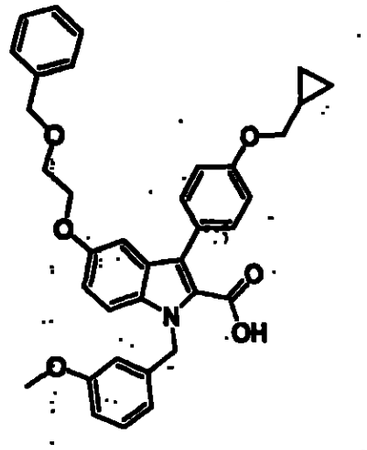


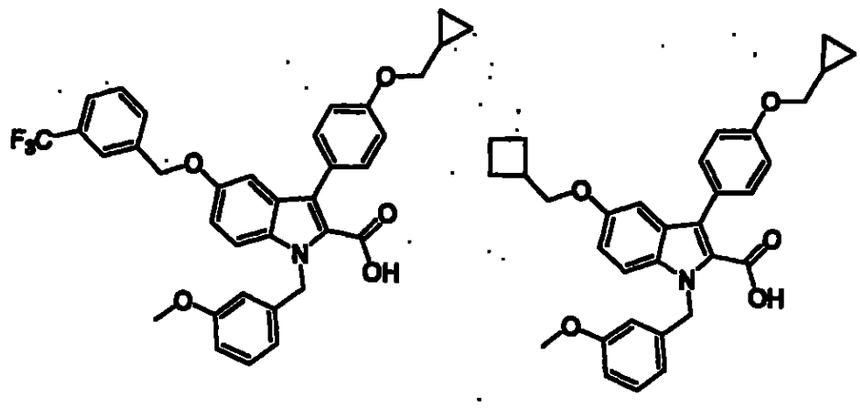












Los compuestos de las Fórmulas I y IIa pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ. Un agente que se liga a PPAR-γ puede ser empleado en una gran variedad de indicaciones que incluyen, pero no se limitan a:

(1) osteoporosis y osteopenia, ver Nuttall, y otros *Bone(Huesos)* 27(2), (2000), 177-184; Gimble y otros, *Bone(Huesos)* 19(5), (1996), 421-428

(2) cancer, particularmente cánceres mediados por PPAR-γ, como cánceres de seno y próstata (ver Gelman y otros *Cell. y Mol. Life Sci.* 55 (6-7), (1999), 935-943; Kersten y otros *Nature*, 405 (6785), Mayo 25 de 2000, 421-424), cáncer de colon (ver Saez y otros *Nat. Med.* 4 (9) Sept. 1998, 1058-1061; Lefebvre y otros *Nat. Med.* 4 (9), Sept. 1998, 1053-1057; Demetri, y otros *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 96 (7), Marzo 30 de 1999, 3951-3956) liposarcoma *Demetri y otros *Proc. Nat'l. Acad. Sci USA* , 96 (7), Marzo 30 de 1999, 3951-3956) y cáncer de pulmón (ver, Chang y otros *Cancer Res*, 60, 2000, 1129-1138);

(3) hiperglicemia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome X y resistencia a la insulina, (ver Lehmann y otros *J. Bio. Chem.* 270

(22) (1995), 12953-12956; Spiegelman Diabetes 47 (4), (1998), 507-514;

(4) obesidad, (ver Zhou, y otros *Proc. Nat'l. Acad. Sci USA* , 96 (5), (1999), 2391-2395; Patente US No. 6.033.656);

(5) inflamación, particularmente enfermedades de inflamación digestiva (ver *Cell. y Moll. Life Sci.* 55 (6-7) (1999), 935-943), enfermedad de Alzheimer (ver Combs y otros *J. Neurosci* 20 (2), 2000, 558-567), artritis reumatoide (ver Jiang y otros *Nature* 391 (6662), 1998, 82-86), y arteriosclerosis *ver Pasceri, y otros *Circulation(Circulación)* 101 (3), 2000, 235-238);

(6) enfermedades cardiovasculares, particularmente hipertensión (ver Cell. y Mol. Life Sci. 55, (6-7), (1999), 935-943 estudio);

(7) dislipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia e hipercolesteremia (ver Hulin y otros *Curr. Pharm. Design,* 2 (1996), 85-102); y

(8) desórdenes de la piel, particularmente desórdenes de la piel inflamatorios causados por lupus eritematoso, y acné, psoriasis, dermatitis, eccema y queratosis (ver WO 99/34683; Patente US No. 5.981.586).

Los compuestos de las Fórmulas I y IIa son preferiblemente utilizadas en el tratamiento o prevención de osteopenia, osteoporosis, y cánceres mediados por PPAR-γ, incluyendo el cáncer de seno, próstata y colon.

La presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas I y IIa. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son notoriamente conocidas por los versados en la materia e incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido

fosfórico, ácido metanosulfónico, y ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Adicionalmente, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos de bases inorgánicas, como las sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo Li^{+} Na^{+} o K^{+}), cationes térreos alcalinos (por ejemplo Mg^{+2}, Ca^{+2} o Ba^{+2}), el catión amónico, así como sales de ácidos de bases orgánicas, que incluyen amoníaco sustituido alifático y aromático, y cationes amónicos cuaternarios como aquellos que surjen de la protonación o peralquilación de trietilamina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-diciclohexilamina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

Un número de los compuestos de las Fórmulas I y IIa posee carbonos asimétricos y por lo tanto pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Los métodos de separación de mezclas enantioméricas y diaestereoméricas son notoriamente conocidas por aquellos versados en la materia. La presente invención comprende cualquier forma racémica u ópticamente activa de los compuestos descritos en la Fórmula I o en la Fórmula IIa que posee actividad moduladora de PPAR-γ o el uso de cualquier forma racémica u ópticamente activa de los compuestos descritos en las Fórmulas I y IIa para el tratamiento o la prevención de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ.

Los agentes terapéutios de la invención pueden ser usados solos o conjuntamente con otras terapias. Por ejemplo, cuando son usados como un tratamiento para la osteoporosis o la osteopenia, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con una fuente de calcio, vitamina D o análogos de vitamina D, y/o terapias antiabsorbentes como la terapia de sustitución de estrógenos, tratamiento con una fuente de fluoruro, tratamiento

con calcitonina o un análogo de calcitonina, o tratamientos con un bisfosfonato como alendronato. El método de la invención se pretende utilizar para el tratamiento de condiciones o enfermedades mediadas por PPAR-γ en tanto los humanos como en otros mamíferos.

Los compuestos pueden ser administradas por vía oral, dérmica, parenteral, mediante inyección, por inhalación o spray, o por vía sublingual, rectal o vaginal en las formulaciones de unidad de dossi. El término "administrado mediante inyección" incluye las inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares, subcutáneas y parenterales, así como el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir la aplicación tópica o la administración transdérmica. Uno o más compuestos pueden encontrarse presente en asociación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos y si se desea, otros ingredientes activos.

Las composiciones que se destinan al uso oral pueden prepararse de conformidad con cualquier método apropiado conocido en el arte para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en diluyentes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes de preservación con el fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar.

Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son adecuados para la elaboración de tabletas. Estos exicipientes pueden ser, por ejemplo, diluentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; y agentes enlazantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácideo esteárico o talco. Las tabletas pueden no encontrarse

recubiertas o pueden recubrirse con técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período mayor. Por ejemplo, se puede utilizar un material de retraso de tiempo como el monoestereato de glicerilo o diestereato de glicerilo. Estos compuestos pueden también prepararse en forma sólida, de liberación rápida.

Las formulaciones para el uso oral también pueden ser presentadas en cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolin, o en cápsula de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

También pueden utilizarse las suspensiones acuosas que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, la goma de tragacanto, la goma de acacia; los agentes dispersores o humectantes pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estereato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileneoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo, etilo, o *n*-propilo, *p*-

hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, como sucrosa o sacarina.

Las gránulos y polvos dispersores adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersor o humectante, agente suspensor y uno omás preservativos. Los agentes dispersores o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Los compuestos también pueden encontrarse en la forma de formulaciones líquidas no acuosas, por ejemplo, suspensiones aceitosas que pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de girasol o aceite de maní, o un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes como aquellos mencionados arriba, y los agentes saborizantes pueden ser añadidos para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un anti-oxidante como el ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de ellos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas de ocurrencia natural, por ejemplo la goma de acacia o la goma de tragacanto, fosfátidos de ocurrencia natural, por ejemplo el grano de soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de

sorbitan y productos de condensación de dichos ésteres parciales como óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitan monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un preservativo y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o vaginal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mediante la mezcla del fármaco con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperaturas normales pero que sea líquida a la temperatura rectal o vaginal y que por lo tanto se derrita en el recto o vagina para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen mantequilla de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la invención también pueden administrase por vía transdérmica utilizando los métodos conocidos por aquellos versados en el arte (ver Chien: "Medicaciones Sistémicas Controladas Transdérmicas", Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp y otros WO 94/04157 Mar3/94). Por ejemplo, una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula I o IIa en un solvente volátil adecuado que contenga opcionalmente agentes de mejoramiento de penetración puede ser combinado con aditivos adicionales conocidos por los versados en la materia, como materiales de matriz y bactericidas. Después de la esterilización, la mezcla resultante puede ser formulada siguiendo procedimientos conocidos en formas de dosificación. Adicionalmente, en el tratamiento con agentes emulsionantes y agua, una solución o suspensión de un compuesto de la Fórmula I o IIa puede ser formulada en una loción o bálsamo.

Los solventes adecuados para el procesamiento de sistemas de administración transdérmica son conocidos por aquellos versados en la materia, e incluyen alcoholes inferiores como etanol o alcohol isopropílico, cetonas inferiores como acetona, ésteres de ácido carboxílico inferiores como acetato de etilo, éteres polares como tetrahidrofurano, hidrocarburos como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoroetano. Los solventes adecuados también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados de alcoholes inferiroes, cetonas inferiores, ésteres de ácido carboxílico inferiores , éteres polares, hidrocarburos inferiores, hidrocarburos halogenados.

Los materiales de mejoramiento de penetración adecuados para los sistemas de administración transdérmica son conocidos por aquellos versados en la materia, e incluyen, por ejemplo, monohidroxi o polihidroxi alcoholes como etanol, propilenglicol o alcohol bencílico, alcoholes grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados como alcohol laurílico o alcohol cetílico, ácidos grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados como ácido esteárico, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos como metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butil isobutilo *tert*-butil o ésteres de monoglicerina de ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido miristínico, ácido esteárico o ácido palmítico, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos como diisopropil adipato, diisobutil adipato, diisopropil sebacato, diisopropil maleato, o diisopropil fumarato. Materiales de mejoramiento de penetración adicionales incluyen los derivados de fosfatidil como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, úreas y sus derivados, y éteres como isosórbido y dietilenglicol monoetil eter. Las formulaciones de mejoramiento de penetración también pueden incluir mezclas de uno o más materiales seleccionados de monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes

grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados, ácidos grasos C_8-C_{18} saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados con hasta 24 carbonos, diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos, derivados de fosfatidilo, terpenos, amidas, cetonas, úreas y sus derivados, y éteres.

Los materiales de unión adecuados para sistemas de administración transdérmica son conocidos por aquellos versados en la materia e incluyen poliacrilatos, siliconas, poliuretanos, polímeros en bloque, copolímeros de estireno-butadieno, y cauchos naturales y sintéticos. También pueden utilizarse éteres de celulosa, polietilenos derivados, y silicatos como componentes de matriz. También pueden añadirse aditivos adicionales como aceites o resinas viscosas para mejorar la viscosidad de la matriz.

Para todas las modalidades de uso divulgadas en el presente para los compuestos de las Fórmulas I y IIa, la modalidad de dosis oral diaria será preferiblemente de 0.01 hasta 200 mg/Kg del peso corporal total. La dosis diaria para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión serán preferiblemente de 0.01 hasta 200 mg/Kg del peso corporal total. La modalidad de dosificación rectal diaria será preferiblemente de 0.01 hasta 200 mg/Kg del peso corporal total. La modalidad de dosificación vaginal diaria será preferiblemente de 0.01 hasta 200 mg/Kg del peso corporal total. La modalidad de dosificación tópica diaria será preferiblemente de 0.01 hasta 200 mg administrados entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferiblemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0.01 hasta 200 mg/Kg. La modalidad de dosificación de inhalación diaria será preferiblemente de 0.01 hasta 10 mg/Kg del peso corporal total.

Se observará por aquellos versados en la materia que el método particular de administración dependerá de la variedad de factores, todos los

cuales se consideran rutinariamente cuando se administran productos terapéuticos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específica para cualquier paciente dado dependerá de una variedad de factores, incluyendo, pero no limitado a la actividad del compuestos específico empleado, la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el sexo del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos y la severidad de la terapia para afrontar la condición. También será observado por una persona versada en la materia que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula I o IIa o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos suministrados por un número definido de días, puede ser determinado por aquellos versados en la materia utilizando pruebas de tratamiento convencionales.

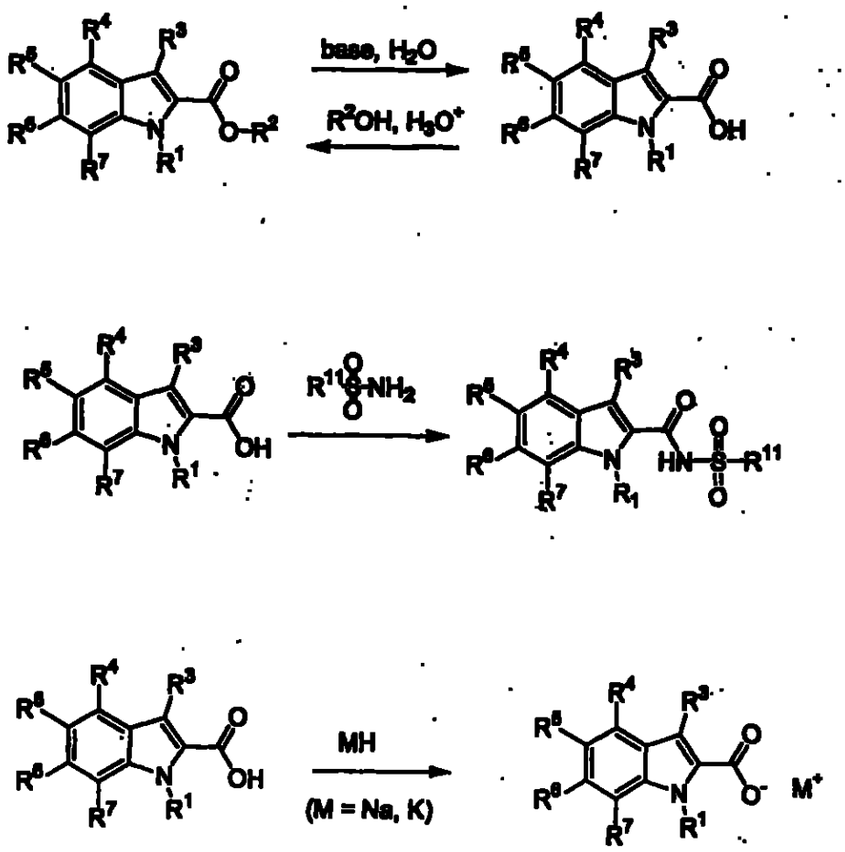
Los compuestos de las Fórmulas I y IIa pueden prepararse mediante el uso de procesos y reacciones químicas conocidas, de compuestos conocidos (o de materiales de partida los cuáles, a su turno, son producidos con materiales conocidos) a través de métodos de preparación que abajo se indican, así como mediante otras reacciones y procesos conocidos por los versados en la materia. Dichas reacciones y procesos incluyen, pero no se limitan a, la esterificación, hidrólisis, alquilación, acilación, neutralización, acoplamiento, oxidación, reducción, condensación, eliminación y reacciones de sustitución. Sin embargo, se presentan los siguientes métodos preparatorios generales para ayudar a los practicantes en la sintetización de los compuestos de la invención, con ejemplos particulares más detallados en la sección experimental. Los ejemplos son únicamente para efectos de ilustración y no pretenden, ni deberán interpretarse que limitan la invención de manera alguna.

Dentro del alcance de cada método los sustituyentes opcionales pueden aparecer en los reactivos o intermediarios que pueden actuar como grupos

protectores u otros grupos no participantes. Utilizando métodos muy conocidos por aquellos versados en la materia, dichos grupos se introducen y/o se remueven durante el curso de los esquemas sintéticas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Todos los grupos variables que no se definen abajo se encuentran arriba descritos arriba en este documento.

En general, los compuestos de la Fórmula I o IIa pueden prepararse a partir de los indoles apropiadamente sustituidos, mediante reacciones de esterificación, hidrólisis, sulfonilación o neutralización, tal y como se muestra en el Diagrama de Flujo I:

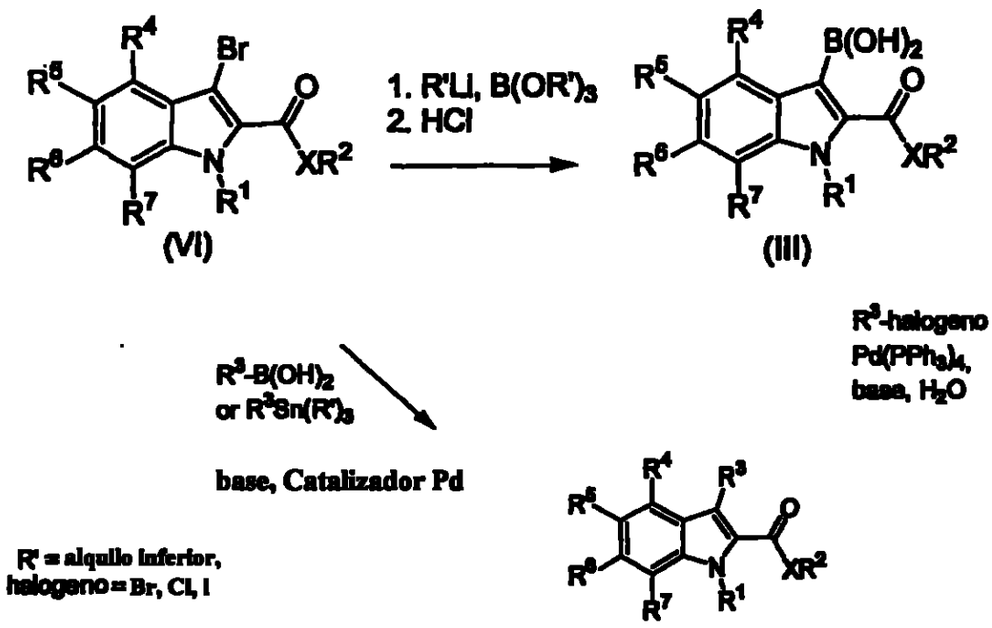
Diagrama de Flujo I



La preparación de ciertos compuestos de Fórmula I con una variedad de sustituyentes R^3 pueden ser elaborados mediante una secuencia que involucra la conversión de VI en un intermediario de ácido borónico, seguido por una

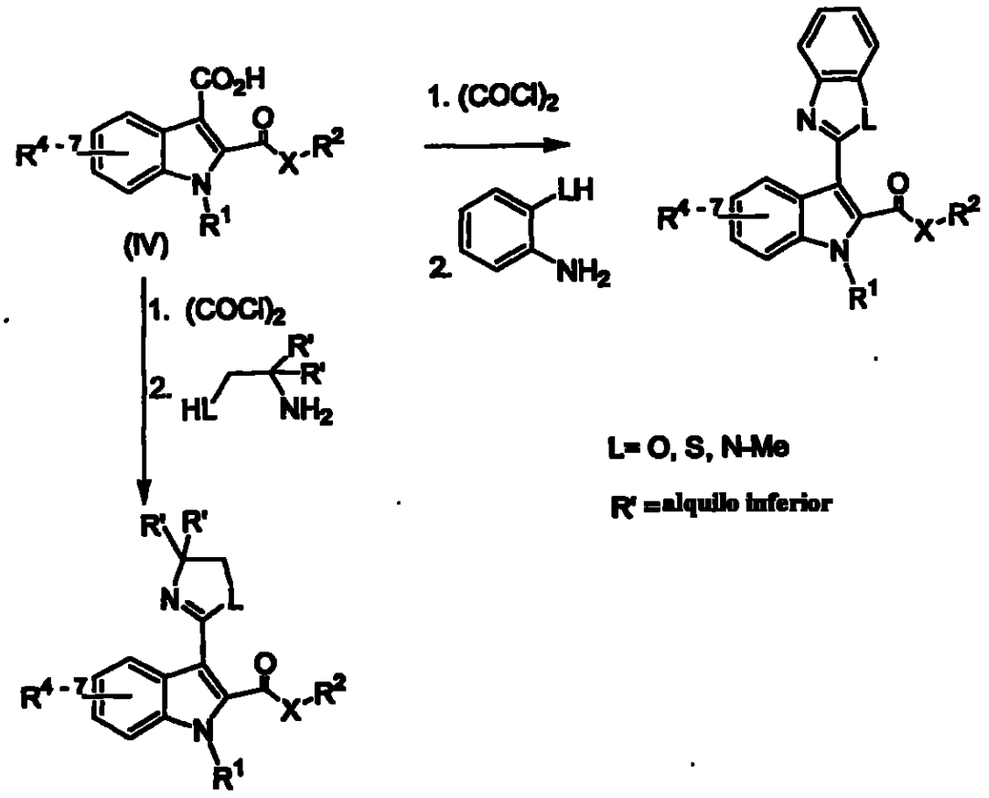
reacción de acoplamiento facilitado por paladio con un organohaluro y una base, como trietilamina, carbonato de potasio o base de Huenig, tal y como se muestra en el Diagrama de Flujo II. De manera alternativa, tanto el ácido borónico como el intermediario organotina puede ser acoplado con VI bajo condiciones similares.

Diagrama de Flujo II



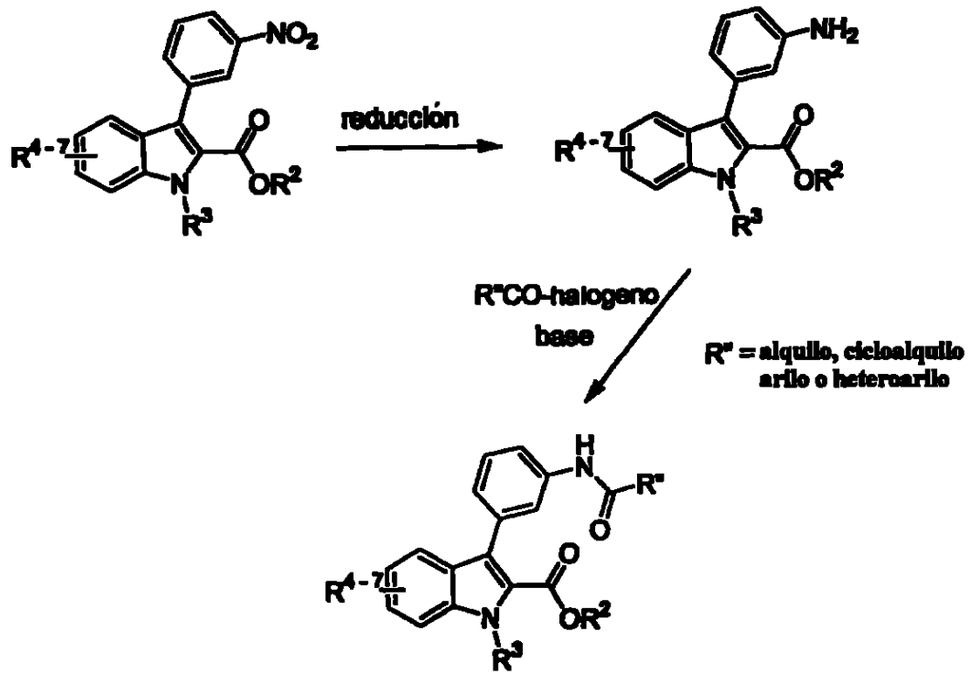
Pueden prepararse otros compuestos con sustituyentes de heterocicloalquenilo o heteroarilo en la posición R^3 mediante condensación de indoles sustituidos con 3-carboxi con 2-aminoetanoles, 2-aminofenoles o 2-aminotioles, tal y como se ilustra en el Diagrama de Flujo III.

Diagrama de Flujo III



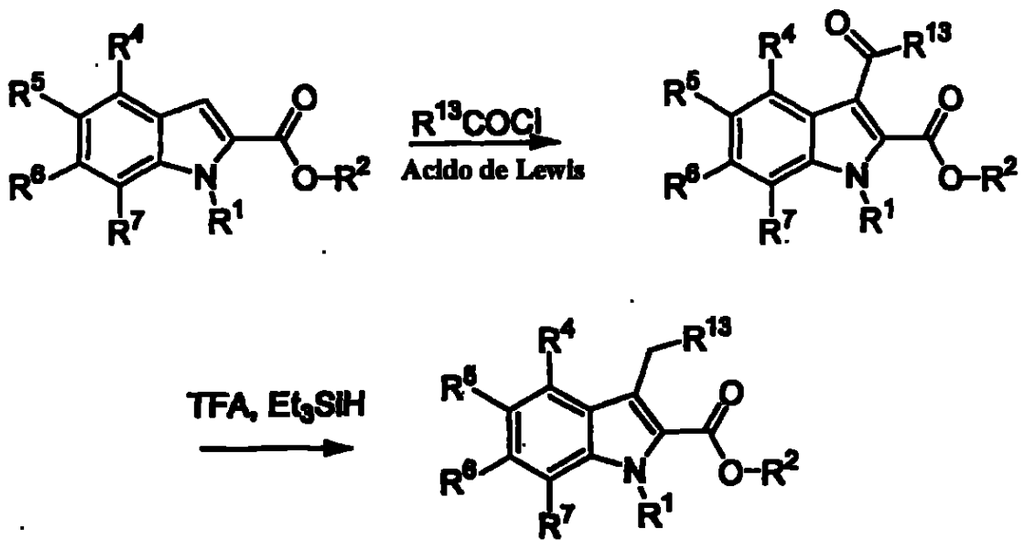
Ciertos sustituyentes de arilo en el anillo de arilo R^3 pueden ser transformados adicionalmeInte a otros sustituyentes mediante medios estándar. En el Diagrama de Flujo IV se muestra una ilustración de esto, en la cual el grupo nitro es reducido y acilado para proporcionar sustituyentes amido.

Diagrama de Flujo IV



Los compuestos de Fórmula I que tienen ciertos sustituyentes R^3 pueden ser preparados mediante acilación de Friedel-Crafts del indol no sustituido correspondiente, seguido por la reducción del grupo carbonilo a un metileno, tal y como se muestra en el Diagrama de Flujo V.

Diagrama de Flujo V



Los Compuestos de la Fórmula I con sustituyentes similares ya sea en R^5 o R^7 pueden también ser preparados, ya sea individualmente (Diagrama de Flujo VI) o como mezclas (Diagrama de Flujo VII) mediante una secuencia análoga de reacciones de acilación y reducción. En éste último esquema, donde R^5 y R^7 son hidrógeno en los materiales de partida, se pueden obtener compuestos individuales mediante la separación cromatográfica de los productos (Ig e Ii) después del paso inicial.

Diagrama de Flujo VI

(R^5, $R^7 \neq H$)

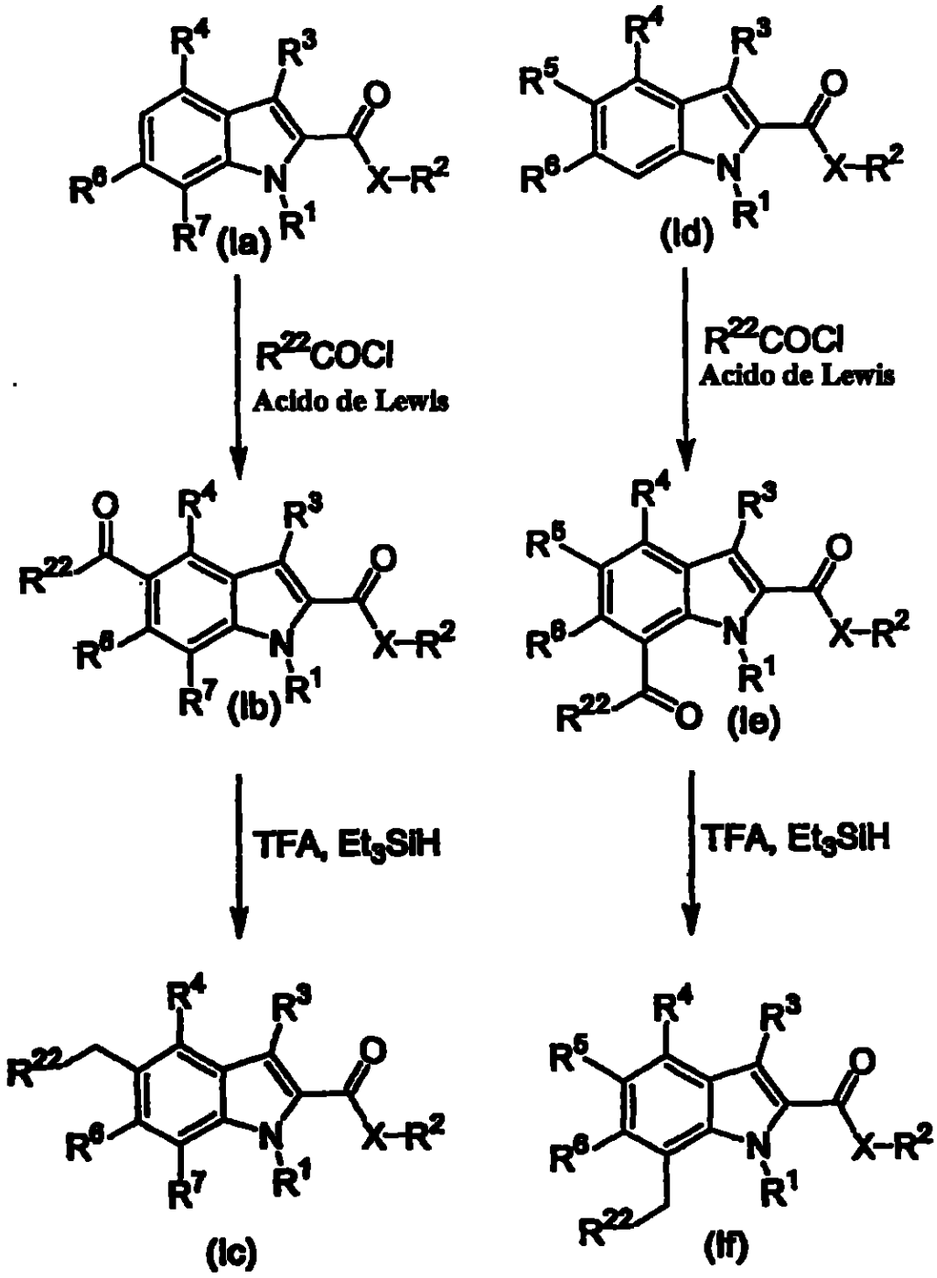
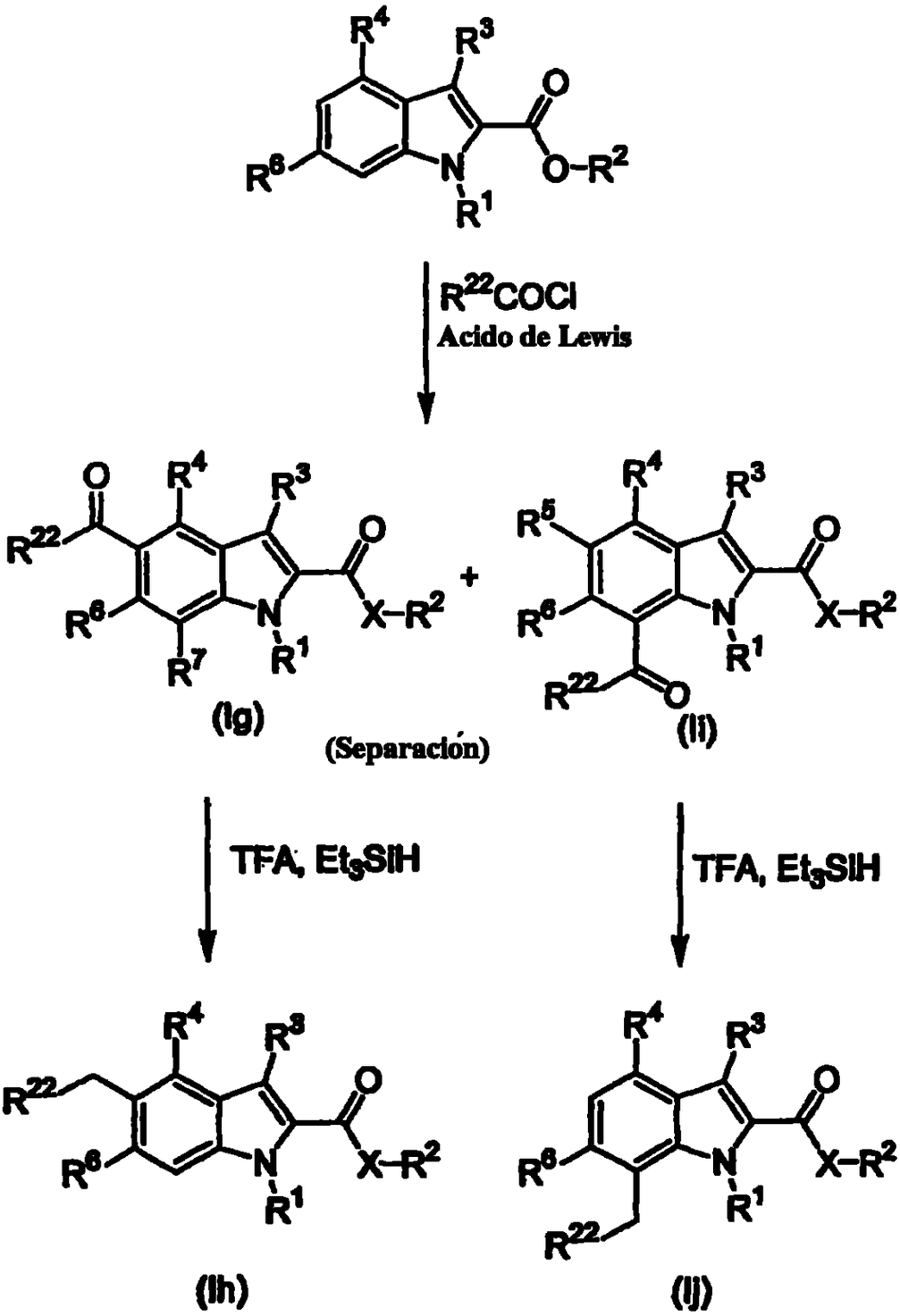

R4
R3
O
R6
N
X–R2
R7
R1
(Ia)
(Id)
R22COCl
Acido de Lewis
(Ib)
(Ie)
TFA, Et3SiH
(Ic)
(If)

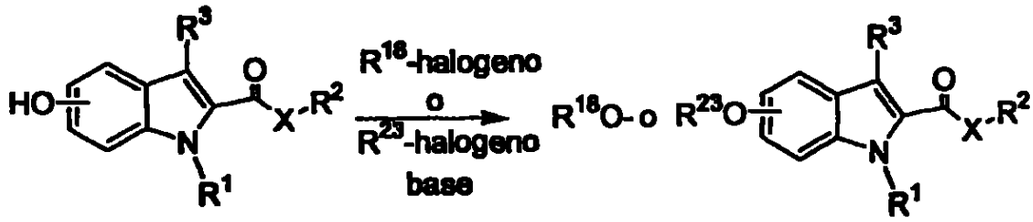
Diagrama de Flujo VII



Se pueden utilizar reacciones de O-alquilación para preparar compuestos de la Fórmula I que tengan sustituyentes en las posiciones R^4, R^5,

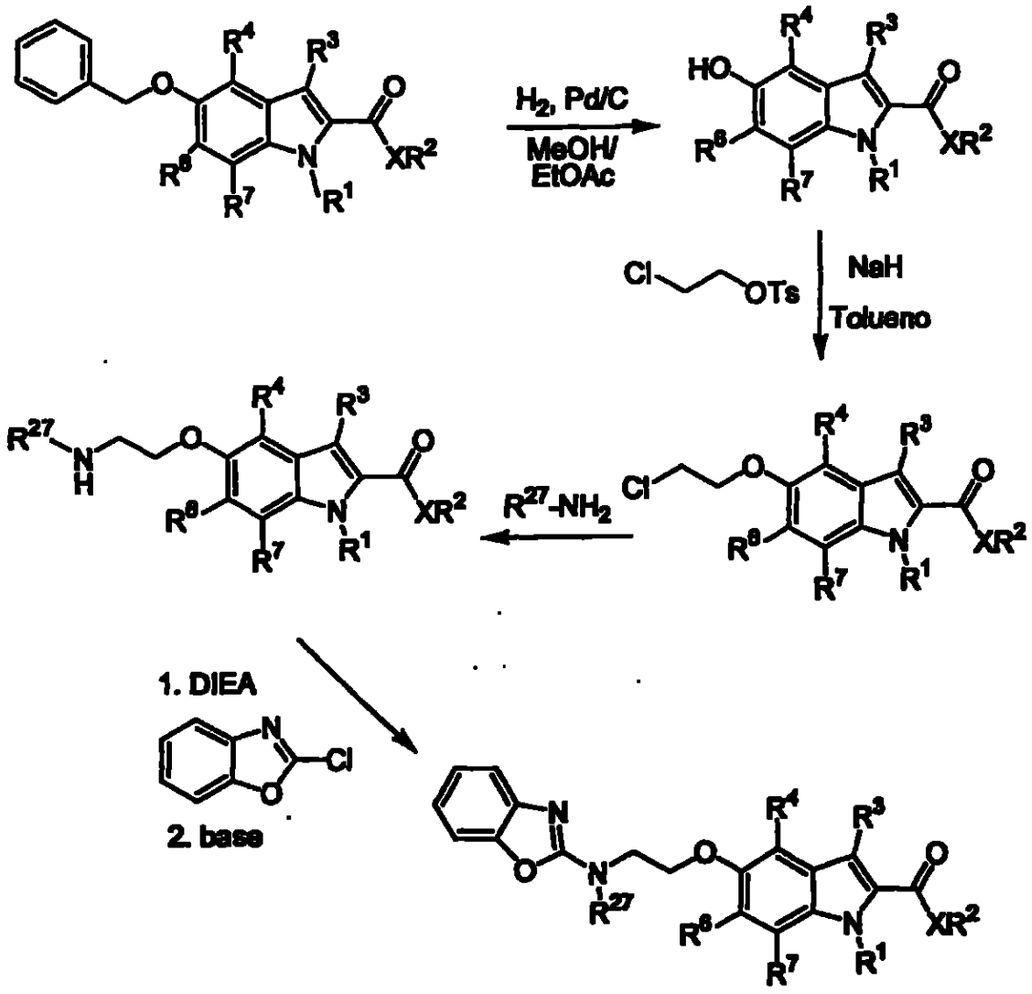
R^6 o R^7. Por ejemplo, la alquilación de los correspondientes intermedios hidroxi proporciona éteres que contienen un grupo R^{18} o R^{23}, dependiendo de la posición, tal y como se muestra en el Diagrama de Flujo VIII.

Diagrama de Flujo VIII



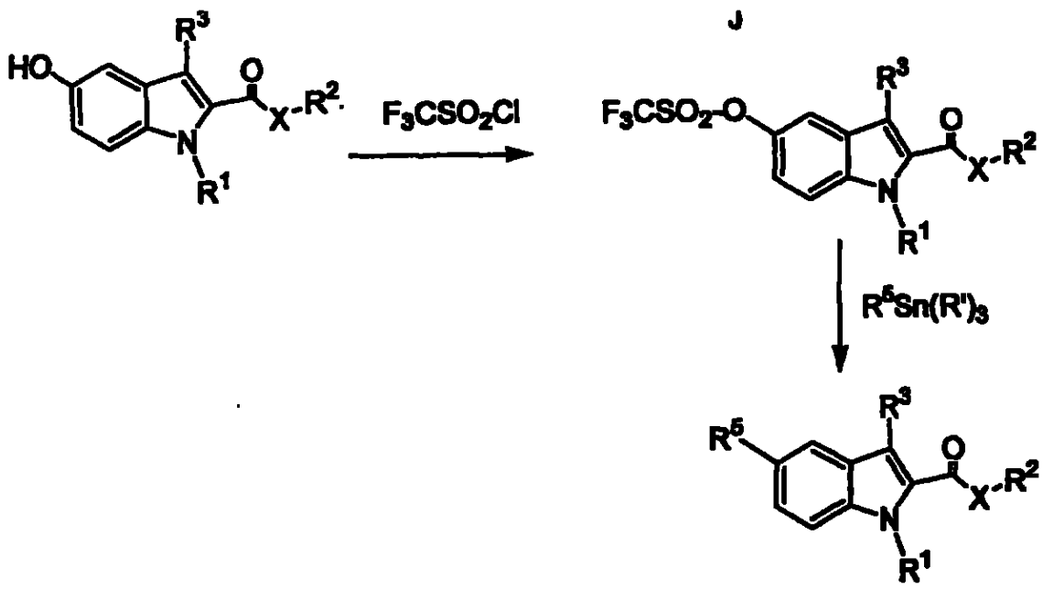
Un ejemplo más detallado de este proceso se muestra para los compuestos que tienen R^5 el grupo en el Diagrama de Flujo IX.

Diagrama de Flujo IX



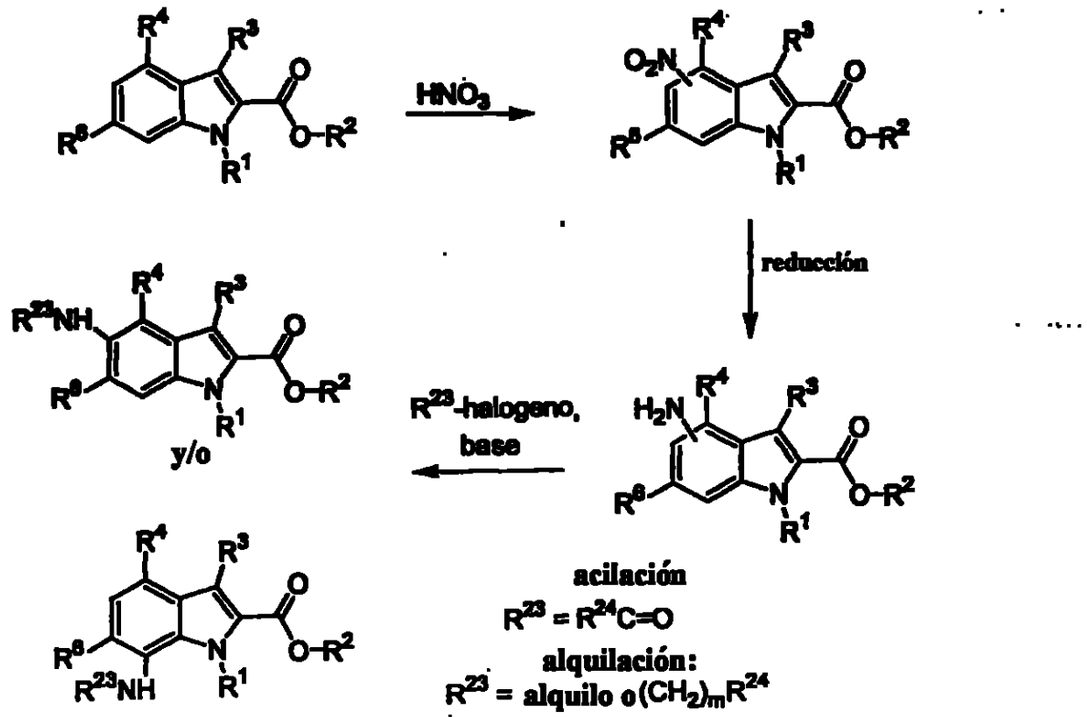
También pueden obtenerse otros compuestos de la Fórmula I a partir de un intermediario de hidroxi: por ejemplo, el grupo hidroxi puede convertirse a un trifluorometilsulfonato que reacciona con un estannano para proporcionar indoles sustituidos con alquilo, como se ejemplifica en el Diagrama de Flujo X para la posición R^5.

Diagrama de Flujo X



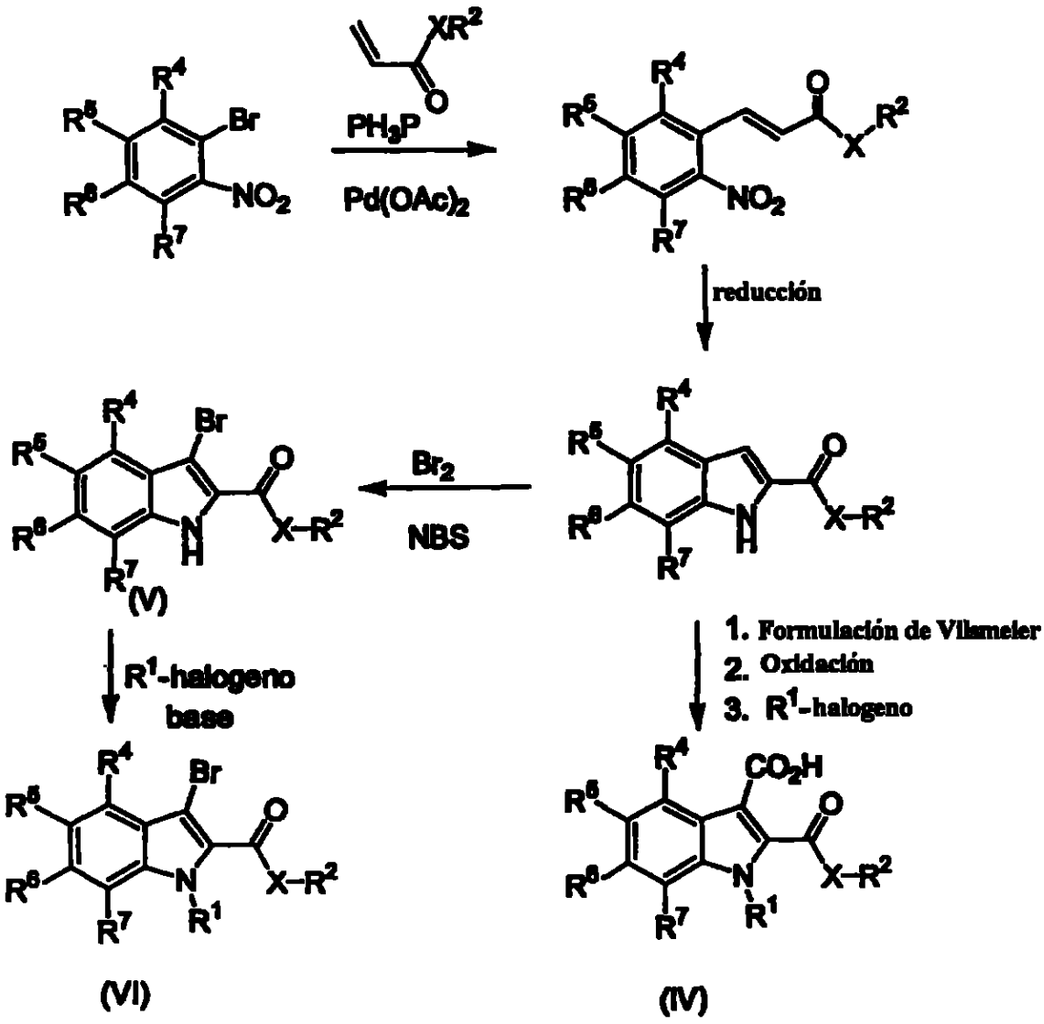
La nitración de los indoles que son no sustituidos en las posiciones 5 y/o 7 proporciona intermediarios nitro-sustituidos que puede ser reducidos y acilados o alquilados para proporcionar una variedad de compuestos de la Fórmula I, tal y como se muestra en el Diagrama de Flujo XI.

Diagrama de Flujo XI



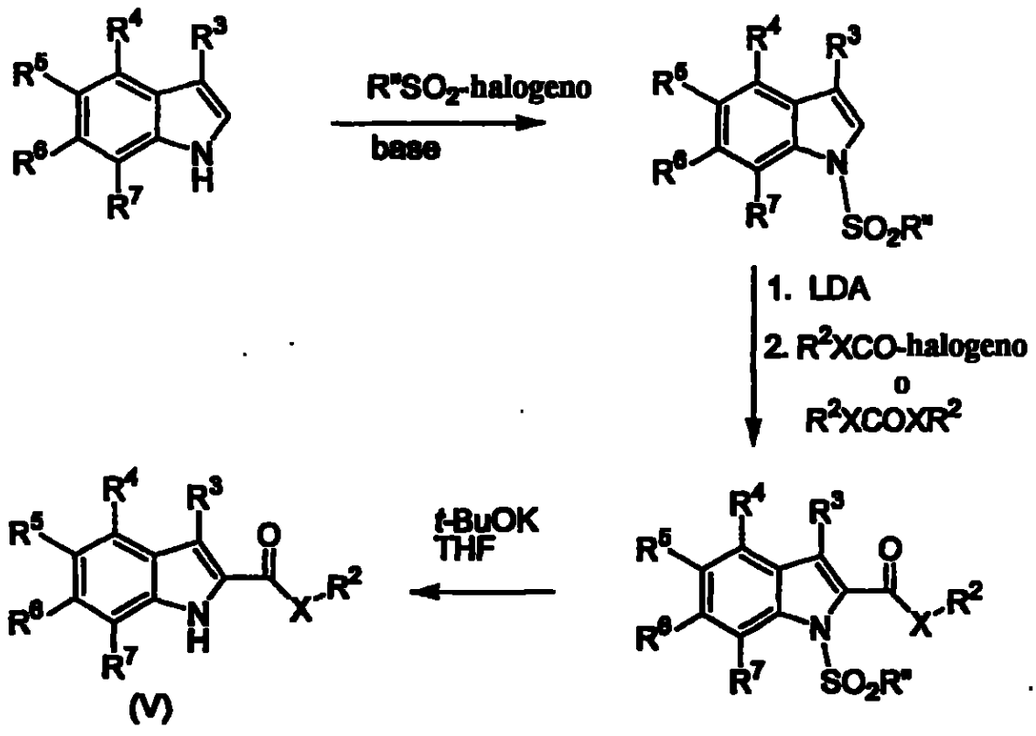
Los intermediarios de indol que son útiles en la preparación de compuestos en la presente invención se encuentran ya sea comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos estándar. Estas transformaciones se resumen en el Diagrama de Flujo XII para intermediarios de la Fórmula VI, IV y V. Por ejemplo, un 2-bromonitrobenceno sustituido apropiadamente puede convertirse en un derivado del ácido 2-nitrocinámico el cual se cicliza en un indol a la reducción. El intermediario de indol resultante puede ser después brominado en la posición 3, y el sustituyente R^1 deseado introducido por N-alquilación produce los compuestos intermediarios de la Fórmula VI. Los compuestos de la Fórmula IV pueden ser preparados a partir de VI en una secuencia por etapas que involucre el intercambio de halógeno-metal, la adición al formaldehído, y la oxidación del carbinol resultante en un ácido 3-carboxílico. Se entiende que la presencia de ciertos sustituyentes R^4-R^7 pueden requerir etapas adicionales de protección y desprotección durante este proceso con el fin de prevenir reacciones laterales no deseadas.

Diagrama de Flujo XII



La introducción de la funcionalidad del carboxilo en la posición 2 de otros compuestos indol puede lograrse mediante una secuencia indicada en el Diagrama de Flujo XIII. El nitrógeno del indol no sustituido es primero protegido como una sulfonamida, después es sometido a condiciones de acilación catalizadas mediante el ácido de Lewis. La protección puede ser luego removida y el R^1 deseado puede ser unido, tal y como se describe arriba.

Diagrama de Flujo XIII



Ejemplos Preparatorios

En los procedimientos sintéticos detallados que se encuentran a continuación, se proporcionan, ejemplos de las preparaciones de los intermediarios y de los compuestos de la invención. En las tablas de compuestos que sigue, la síntesis de cada compuesto se remite de regreso a éstas etapas preparatorias. Todas las temperaturas se informan sin corrección en grados Centígrados (°C). A menos que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes se encuentran por volúmen.

Todas las reacciones fueron ejecutadas bajo una presión positiva de argón seco, y se agitaron magnéticamente a menos que se indicara otra cosa. Las soluciones y líquidos sensibles se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de caucho septa. Los solventes y reactivos a nivel comercial se utilizan sin purificación adicional. Se llevó a cabo cromatografía de capa delgada (TLC) sobre placas de 250 μm F-254 60A con sílica gel apoyado con vidrio, prerecubiertode Whatman . Se

elaboró una cromatografía de columna (cromatografía instantánea) utilizando sílica gel EM Science® de malla de 230-400. Los puntos de fusión (pf) fueron determinados utilizando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover, un aparato de punto de fusión Electrotérmico, o un aparato de punto de fusión automático Mettler FP66 y son no corregidos.

Se registró el espectro ^{1}H-NMR con un espectómetro Varian Mercury (300 MHz) o un Bruker Avance 500 (500 MHz) con un solvente protonado residual o Me_4Si (δ 0.00) ($CDCL_3$, δ 7.26; CD_3OD δ 3.30; DMSO-D_6 δ 2.49; Acetona-D_6 δ2.04; o CD_3CN δ1.94).

Se obtuvieron espectros de masa de electrospray –HPLC (HPLC ES-MS) utilizando un Hewlett-Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un deterctor de medida de ondas variables, un YMC Pro C18 de columna de 2.0 mm x 23 mm y un espectómetro de masa de trampa de iones Finnigan LCQ con ionización de electrospray. Se utlizó sobre el HPLC elución gradiente desde 90% A hasta 95% B durante 4 minutos. El amortiguador A fue 98% de agua, 2% de acetonitrilo y 0.02% de TFA. El Amortiguador B fue 98% de acetonitrilo, 2% de agua y 0.018% de TFA. Los espectros fueron escaneados desde 140-1220 amu utilizando un tiempo de iones variable de acuerdo con el número de iones en la fuente.

Los espectros infrarrojos con transformación de Fourier se obtuvieron utilizando un espectofotómetro Mattson 4020 Serie Galaxy.

Los análisis elementales fueron realizados por Robertson Microlit Labs, Madison NJ. Los espectros infrarrojos y de masa NMR, y los análisis elementales de los compuestos fueron consistentes con las estructuras asignadas.

AAA
102

Lista de Abreviaturas y Acrónimos

Tal y como se usan en el presente, los siguientes términos tienen los significados que se indican a continuación.

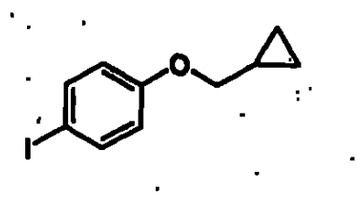
Ac_2O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Anh	anhidro
Aq	acuoso
BOC	*tert*-butoxicarbonilo
BuLi	*n-butilitio*
calc'do	calculado
Celite®	tierra diatomáceas
conc.	concentrado
MCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzóico
dec.	descomposición
DAST	trifluoruro de (dietilamino)sulfuro
DIAD	diisopropilo azodicarboxilato
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona

DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPF	Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCL HCL	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol (100%)
Et_2O	Eter dietílico
Et_3N	Trietilamina
$KN(SiMe_3)_2$	Bid(trimetilsilil)amida de potasio
KofBu	*Tert*-butóxido de potasio
$LiAlH_4$	Hidruro alumínico de litio
$LiBH_4$	Borohidruro de litio
$LiN(SiMe_3)_2$	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	Metanol
NMM	4-metilmorfolina
Obs'do	Observado
Oxone®	Peroximonosulfato de potasio
PCC	Clorocromato de piridinio
Ph_3P	Trifenilfosfina
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-

	bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
PivCl	Trimetilacetil cloruro
Rt	Temperatura de sala
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMSCl	Cloruro de *tert*-butildimetilsililo
TBDMSOTf	Triflato de *Tert*-butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TRIBAL	Triisobutilaluminio

Ejemplo 1

4-(Ciclopropilmetoxi)iodobenceno



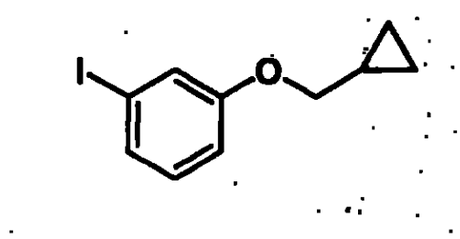
Una solución de 4-iodofenol (11.0 g, 50.0 mmol) en tetrahidrofurano (enjuague 30 mL+10 mL) se añadió a una suspensión agitada y enfriada (0°C) de hidruro sódico (1.44 g, 60.0 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). El baño frío se removió y la reacción se agitó por 1 h. Una solución de (bromometil)ciclopropano (16.2 g, 120.0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y

444
105

luego HMPA (5 mL) fueron añadidos sucesivamente y la reacción se calentó (55° C) por 18 h. Luego del enfriamiento, la reacción fue enfriada con agua fría (500 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, fueron secados sobre sulfato de magnesio anhídro, y concentrados *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 10% de diclorometano/hexano produjo 12.6 g (92%) del deseado Ejemplo 1. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, 2 H), 6.68 (d, 2 H), 3.76 (d, 2 H), 1.20-135 (m, 1 H), 0.60-0.70 (m, 2 H), 0.31-0.39 (m, 2 H); espectroscopia de masa produjo M^+ de 274.0 (masa exacta calc'da para $C_{10}H_{11}IO$ = 273.99).

Ejemplo 2

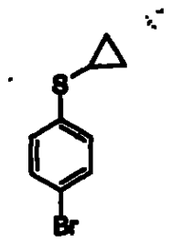
3-(Ciclopropilmetoxi)iodobenceno



3-Iodofenol (11.0g, 50.0 mmol) se convirtió a 12.4 g(90%) del producto deseado utilizando el método descrito para el Ejemplo 1. El producto tenía ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.31 (m, 2 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.84-6.90 (m, 1 H), 3.77 (d, 2 H), 1.25-1.35 (m, 1 H), 0.60-0.70 (m, 2 H), 0.32-0.39 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ DE 275.0 (masa exacta calc'do para $C_{10}H_{11}IO$ = 273.99).

Ejemplo 3

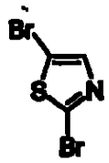
4-Bromo-1-ciclopropiltriobenceno



A una solución de sulfuro de ciclopropilfenil (5 g, 34.2 mmol) en 342 mL de cloroformo, se le añadió por goteo una solución de bromina (1.94 g, 37.6 mmol) en 113 mL de cloroformo. La mezcla de reacción se agitó a rt durante la noche y luego fue enfriada rápidamente con $NaHCO_3$ aq. y $Na_2S_2O_5$ sat. La reacción fue extraída con diclorometano y la fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. Se produjo un aceite (6.19 g, 79% de rendimiento) luego de la destilación. ^1H NMR (DMSO, δ = 2.48): 7.45 – 7.49 (m, 2 H), 7.25 – 7.30 (m, 2 H), 2.22 – 2.28 (m, 1 H), 1.04 – 1.10 (m, 2 H), y 0.53 – 0.58 (m, 2 H). MS [M+H] = 229 (HPLC/MS).

Ejemplo 4

2,5-Dibromo-1,3-tiozol

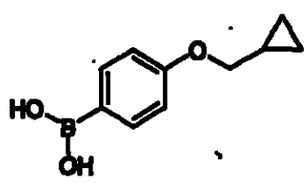


(*Precaución: Se recomienda protector contra explosiones).* Se añadió ácido nítrico (65%, 11.6 mL) lentamente a una solución a 0°C de

2/amino/5/bromotiazol monohidrobromuro (10 g 38.4 mmol) disponible comercialmente en ácido fosfórico (85%, 30 mL). La mezcla fue enfriada a –5° C y una solución aq. de nitrito sódico (3.44 g, 50 mmol) se añadió lentamente, mientras que se mantuvo la temperatura de baño por debajo de 0°C. La mezcla se agitó por 2 h. Una solución de sulfato de cobre (8.0 gm) y bromuro sódico (10.3 g) en agua (30 mL) se añadió lentamente a 0°C y la mezcla resultante se agitó por 4 h. La mezcla se ajustó a un pH de 7 y fue extraída con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite sobrante mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 10:1 hexano:etil acetato) produjo 4.3 g (46%) del Ejemplo 4. Rf = 0.91 (10/1 hexano/acetato de etilo); GCMS (CI) obs'do: 242, 244, 246; calc'do 241.

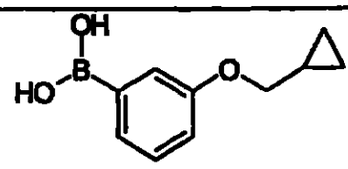
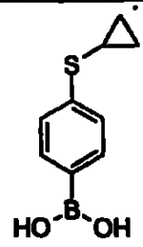
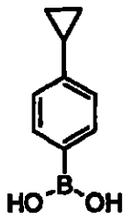
Ejemplo 5

Acido 4-(Ciclopropilmetoxi)fenilborónico



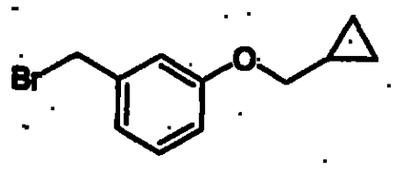
Litio de butilo (2.5 M en hexano, 14.4 mL, 36 mmol) fue añadido por goteo (5 min) a una solución agitada y enfriada (-78°C) de 4-(ciclopropilmetoxi)iodobenceno I (9.00 g, 32.8 mmol) es tetrahidrofurano (100 mL). Después de 20 min, se añadió trimetil borato (11.3 mL, 10.4 g, 100 mmol) por goteo (10 mL). La reacción se agitó por 20 minutos adicionales, y luego se dejó calentar a rt. La reacción se enfrió rápidamente con 1 M de ácido clorhídrico (300 mL) y se continuó agitando por 30 min. El producto fue extraído con eter dietílico (4x100 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y fue concentrado *in vacuo*. El

residuo se disolvió en tolueno y después fue concentrado. Esta operación se repetió (5x) hasta que el destilado no tenía color y produjo 5.67 g (90%) del producto crudo. Este material fue utilizado sin purificación o análisis. Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 5:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
6		93			
7		75			
8		85			

Ejemplo 9

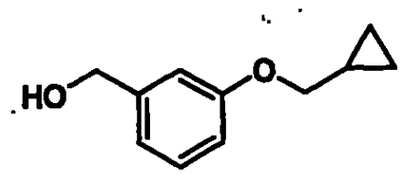
1-(Bromometil)-3-(ciclopropilmetoxi)benceno



Piridina (3.20 mL, 3.13 g, 39.6 mmol) y una solución de dibromofenilfosforano (13.9 g, 32.9 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadieron sucesivamente a una solución agitada y enfriada (0°C) de 1-(hidroximetil)-3-(ciclopropilmetoxi)benceno, (Ejemplo 10, 4.40 g, 24.7 mmol) en acetonitrilo (100 mL). La mezcla se dejó calentar a rt y se continuó agitando por 16 h. La solución se enfrió rápidamente con tiosulfato sódico acuoso saturado (300 mL) y fue extraída con acetato de etilo (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 M de ácido clorhídrico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía del residuo sobre sílica gel utilizando 20% de acetato de etilo/hexano produjo 3.80 g (64%(del Ejemplo 9. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) d 7.22 (t, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 6.82-6.88 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.83 (d, 2 H), 1.16-1.29 (m, 1 H), 0.52-0.62 (m, 2 H), 0.31-0.41 (m, 2 H).

Ejemplo 10

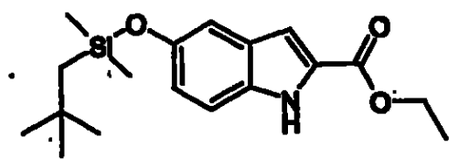
1-(Hidroximetil)-3-(ciclopropilmetoxi)benceno



Borohidruro sódico (0.75 g, 20 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de 3-(ciclopropilmetoxi)benzaldehído (Lit: *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2878)(3.5g, 20 mmol) en metanol (80 mL). La mezcla se agitó por 2 horas y después se enfrió rápidamente con agua (300 mL). El producto fue extraído con acetato de etilo (3x150 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener 3.2 g (89%) de producto crudo. Este material fue utilizado en la siguiente reacción sin análisis o purificación adicional.

Ejemplo 11

Etil 5(*tert*-butildimetilsiloxi)-1H-indol-2-carboxilato

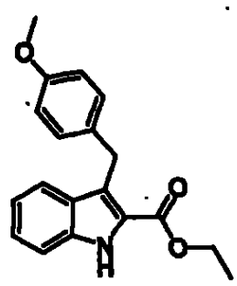


Se añadieron sucesivamente imidazol (2.30 g, 33.2 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2.50 g, 16.6 mmol) a una solución agitada de etil 5-hidroxi-1H-indole-2-carboxilato (1.70 g, 8.29 mmol) en diclorometano (100 mL). La reacción se agitó por 16 h y luego se diluyó con diclorometano (300 mL). La solución se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo* para producir 2.65 g (100%) del Ejemplo 11. El producto tenía ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) d 10.73-10.88 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 4.34 (q, 2 H), 1.36 (t 3 H), 1.09 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H).

Ejemplo 12

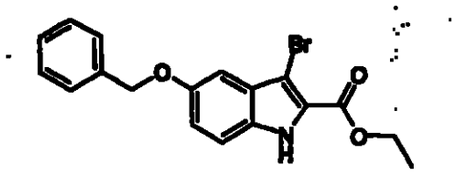
Etil 3-[(4-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato



A una solución de etilo 1-[(4-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo 38) (950 mg, 3.07 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1.2 mL). La solución rosada resultante se agitó durante 18 horas a rt. La reacción se enfrió rápidamente con 1.0 N de hidróxido de sodio acuoso y se recogió la capa orgánica. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró en un aceite y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica en 8:1 hexano: acetato de etilo (v/v) para producir 468 mg (49%) del Ejemplo 12 de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1 H), 7.42-7.38)m, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); TLF R_f = 0.44 (4:1 Hexano: acetato de etilo (v/v)).

Ejemplo 13

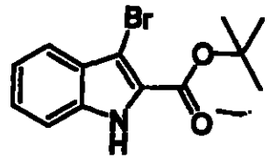
Etil 5-(benciloxi)-3-bromo-1H-indol-2-carboxilato



Una solución de *N*-bromosuccinimida (7.83 g, 44.0 mmol) en *N,N-dimetilformamida (30 mL)* se añadió por goteo (40 min) a una solución enfriada (0°C) y agitada de etil 5-(benciloxi)-1H-indol-2-carboxilato (10.0 g, 39.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20mL). El baño frío se removió y se continuó agitando por una 1.5 hora adicional. La reacción se echó sobre agua helada (600 mL) y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. El precipitado se lavó con agua y se secó para producir 12.9 g (98%) de producto crudo. Este material se utilizó en la siguiente reacción sin análisis o purificación adicional.

Ejemplo 14

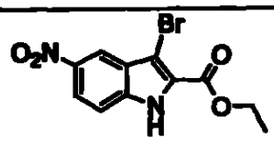
Tert-Butil 3-Bromoindol-2-carboxilato

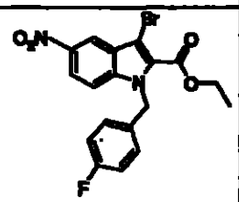
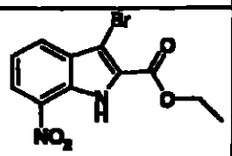
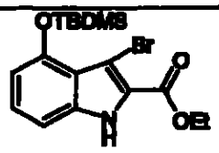
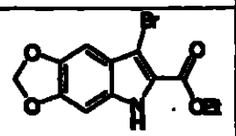
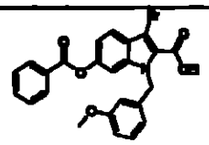


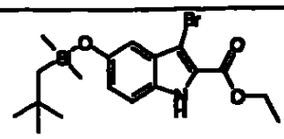
Acido indol-2-carboxílico se convirtió en ácido 3-bromoindol-2-carboxílico utilizando el método descrito para el Ejemplo 13. *N,N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetal (35 mL) se añadió por goteo a una mezcla en agitación de ácido indol-3-bromo-2-carboxílico (14.9 g, 62 mmol) suspendido en tolueno (100 mL).

Cuando se completó la adición, se calentó la reacción a 90°C por 8 h. La mezcla de la reacción fue luego enfriada temperatura de sala y se lavó con agua fría (2x100mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir el crudo *tert*-butil 3-bromoindol-2-carboxilato, rendimiento cuantitativo asumido. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 13 y 14:

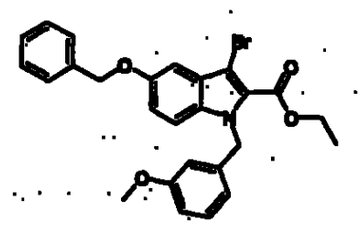
Ex. No.	Estructura	[%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
15		96		0.58 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
16		58		0.70 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
17		100	312.5		
18		73	396		
19		87		0.4 (Hexano/ acetato de etilo 8:2)	
20		92	508.1	0.27 (Hexano/ acetato de etilo 8:2)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
21		89			

Ejemplo 22

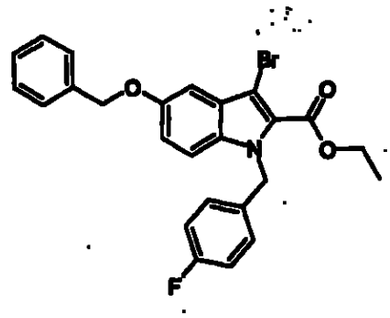
Etil 5-(benciloxi)-3-bromo-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio en polvo (2.79 g, 20.2 mmol) y bromuro de 3-metoxibencilo (2.03 g, 10.1 mmol) a una solución agitada de etil 5-(benciloxi)-3-bromo-1H-indol-2-carboxilato, Lit. WO96/18393 (3.63 G, 9.70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La reacción se agitó por 23 h y luego se diluyo con agua (250 mL). El producto fue extraído con acetato de etilo (3x100 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La recristalización del residuo utilizando metanol produjo 4.03 g (84%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05-7.91 (m, 9H), 6.74 (dd, 1 H), 6.53-6.63 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.39 (t, 3 H); La espectroscopia de masa produjo MH^+ = 494.1 (masa exacta calc'do para $C_{28}H_{24}BrNO_4$ = 493.09).

Ejemplo 23

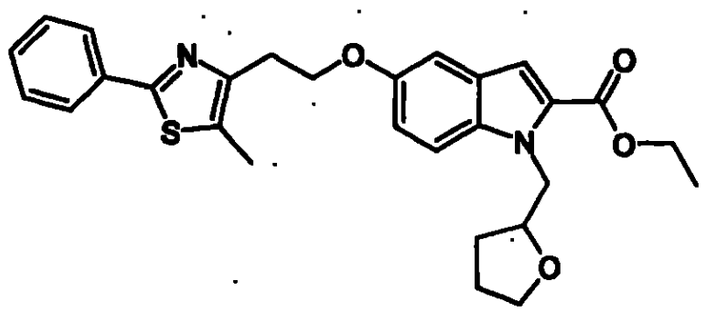
Etil (5-benciloxi)-3-bromo-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato



Una solución de etil 5-(benciloxi)-3-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato, Ref. WO96/18393 (6.77 g, 20.3 mmol, Ref. 96/18393) en *N,N*-dimetilformamida (enjuague 10 + 5 mL) se añadió lentamente (10 ml) a una suspensión enfriada (0° C) y agitada de hidruro de sódio (0.72 g, 30 mml) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL). La reacción se agitó por 1 h y luego se añadió 4-fluorobencilbromuro (3.7 mL, 5.7mg, 30 mmol). El baño frío se removió y la mezcla se agitó por 18 h. La reacción se enfrió rápidamente echándola en agua helada (400 mL) y luego el producto fue extraído con acetato de etilo (3x100 mL). los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 50% de diclorometano/hexano produjo 6.80 g (75%) del producto deseado que contiene huellas de impurezas. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84-7.53 (m, 12 H), 5.72 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 4.38 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H).

Ejemplo 24

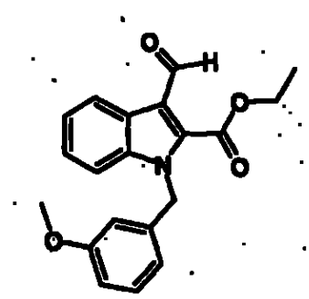
Etil 5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)etoxi]-1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato



Una solución de etil 5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxilato **220** (40.7 mg, 0.100 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.9 mL) se añadió a una mezcla agitada de carbonato de cesio (325 mg, 1.00 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (19.8 mg, 0.120 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2.4 mL). la reacción se agitó por 16 h y luego la mezcla se filtró a través de un tapón (500 mg) de sílica gel utilizando acetato de etilo para enjuagar. El filtrado se concentró *in vacuo* y luego la cromatografía HPLC preparativa de la fase reversa produjo 19.8 mg de producto (tiempo de retención=2.4 min.) este material se llevó a la siguiente reacción sin análisis o purificación adicional.

Ejemplo 25

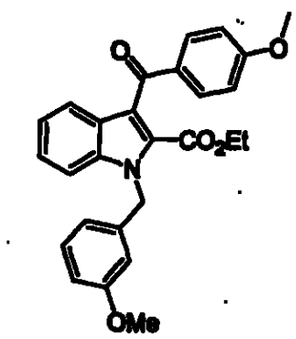
Etil 3-formil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Hidruro sódico (60% de dispersión en aceite mineral, 2.40 g, 60.0 mmol) se enfrió a 0°C y se añadió sulfuro de metil anhidro (75.0 mL, 1.06 mol). La mezcla se agitó a 0°C por 15 minutos antes de que se añadiera una solución de etil 3-formil-1H-indol-2-carboxilato (10.9 g, 50.2 mmol, Lit. *J. Heterocycli Chem.* **1997**, 34, 1431) en 75 mL de sulfóxido de metilo durante un período de 20 minutos. La solución resultante se calentó a temperatura de sala y se agitó por 1 hora. Se añadió 3-metoxibencilbromuro (9.8 mL, 70.0 mmol) y la solución se calentó a 60° C por 16 horas. La solución se enfrió y se echó en agua (500 mL). La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 N de ácido clorhídrico (2x), agua, y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. La trituración del residuo con 33% de hexano/Et_2O proporcionó el compuesto título en forma de sólido (13.8 g, 81%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) δ 10.61 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 7.30 – 7.45 (m, 2 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.80 (dd, 1 H), 6.63-6.74 (m, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 4.48 (dq, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 1.37 (t, 3 H); ; la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 338.1 (masa exacta calc'da para $C_{20}H_{19}NO_4$ = 337.13).

Ejemplo 26

Etil 3-(4-metoxibenzoil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato

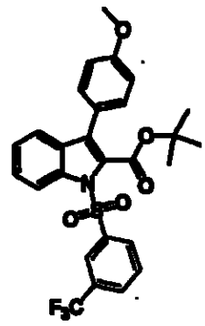


Indol **203** (244 mg, 0.76 mmol) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (36 mg, 0.91 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). Luego de 10 min, se añadió yoduro sódico (20 mg, 0.133 mmol) y cloruro de 3-metoxibencilo

(0.13 mL, 0.91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt. por ~15 h. La purificación (cromatografía de sílica gel 25:75 acetato de etilo:hexano) produjo 236 mg (70%) del Ejemplo **26**. Rf=0.33 (75/25 hexano/acetato de etilo); LRMS (+esi) obs'do: 444.1; calc'do 443.17.

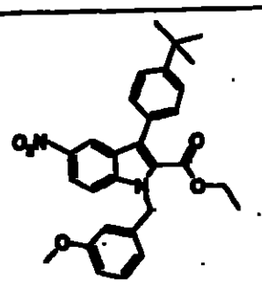
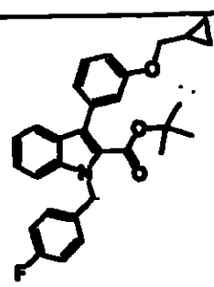
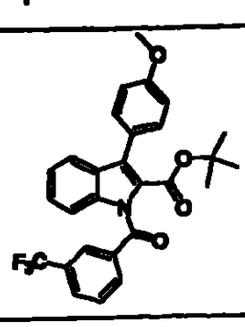
Ejemplo 27

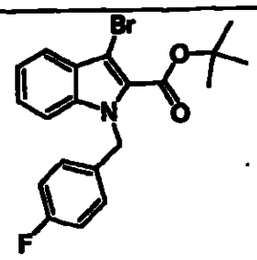
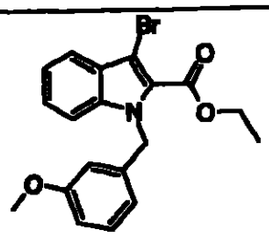
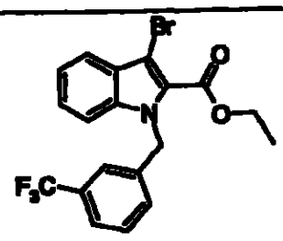
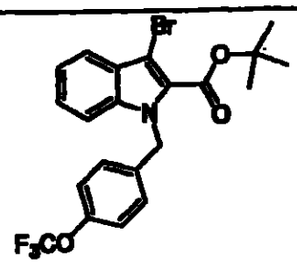
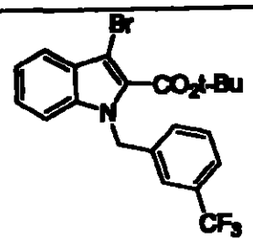
tert-Butil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]sulfonil}indol-2-carboxilato

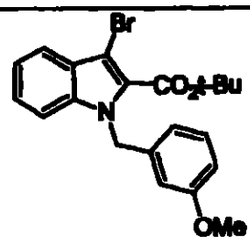
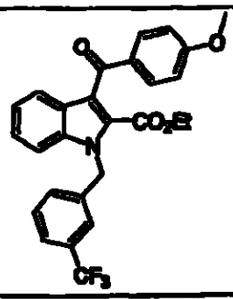
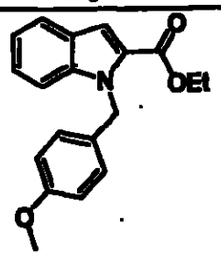
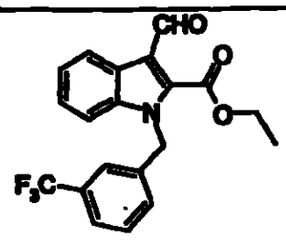
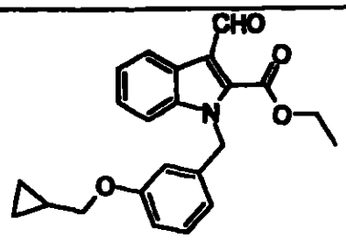


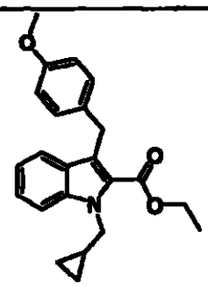
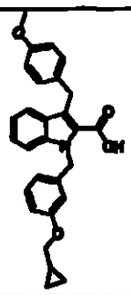
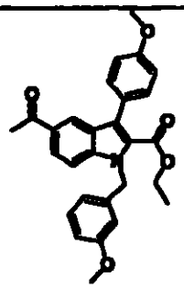
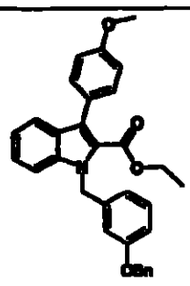
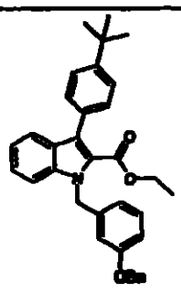
A una solución en agitación de *tert*-butil-3-(4-metoxifenil)indol-2-carboxilato (Ejemplo **105**, 75 mg, 0.23 mmol) en tetrahidrofurano (0.4 mL) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano, 0.4 mL) en una alícuota. Después de 10 minutos se añadió cloro[3-(trifluorometil)fenil]sulfona (113 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de sala durante la nocha. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (4 mL) y se enfrió rápidamente con agua (2 mL). La fase orgánica fue extraída con acetato de etilo (3 x 4 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo fue filtrado a través de un tapón de sílica gel (30% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar *tert*-butil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]sulfonil}indol-2-carboxilato (45 mg, 37%), el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

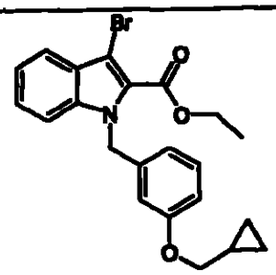
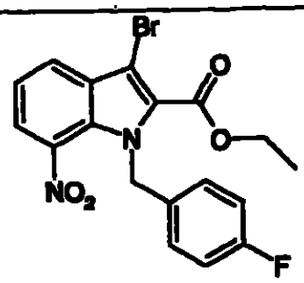
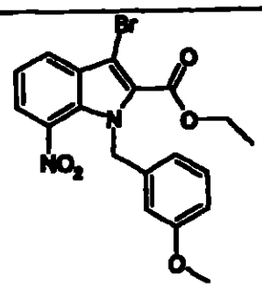
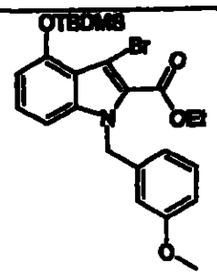
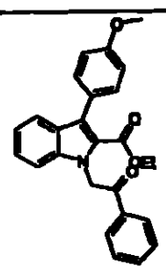
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 22-27:

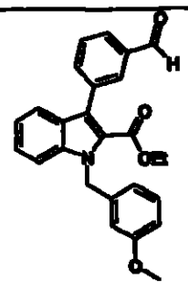
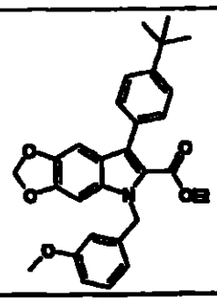
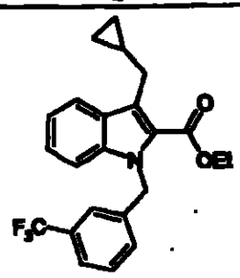
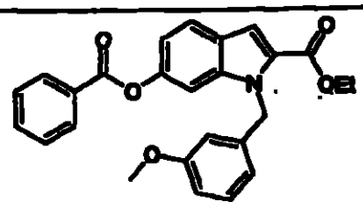
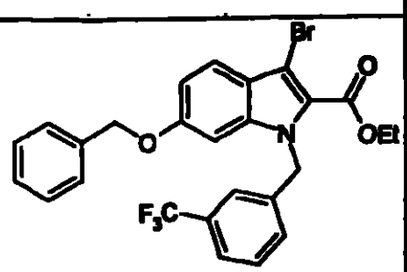
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
28		50			
29		44			
30		27			

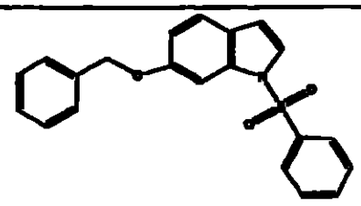
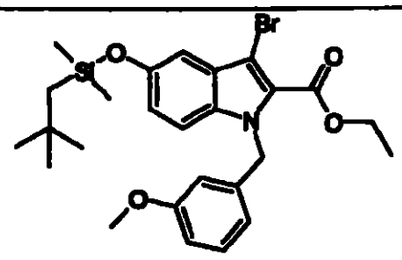
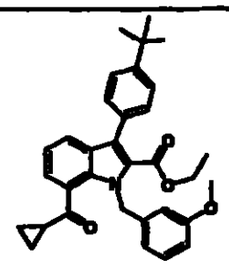
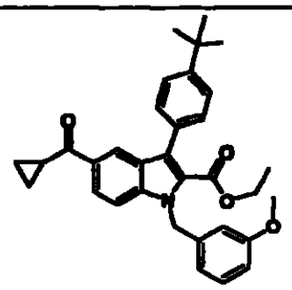
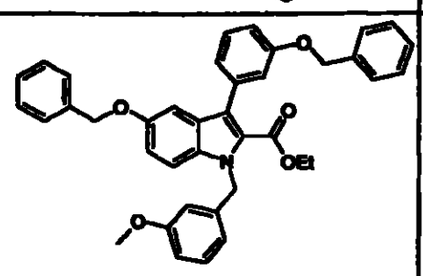
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
31		54			
32		73	390		
33		88	426	0.50 (Hexano/ acetato de etilo 9:1)	
34		39			
35		crudo			

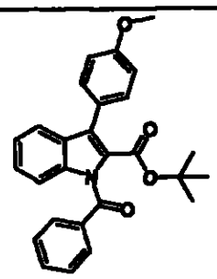
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
36		98	360.0	0.59 (Hexano/ acetato de etilo 7:1)	
37		96	482.1	0.38 (Hexano/ acetato de etilo 3:1)	
38		58	562.2	0.72 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
40		80	376.1	0.31 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
41		crudo			

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
42		77		0.56 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
43		76	598.2	0.48 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
44		64		0.39 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
45		100 crudo			
46		100 crudo			

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
47		51	428		
48		78	421		
49		58	433		
50		40		0.65 (Hexano/ acetato de etilo 3:1)	
51		100 crudo			

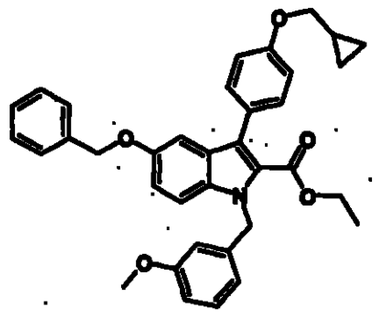
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
52		32			
53		55		0.53 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
54		72	416.4	0.58 (Hexano/ acetato de etilo 9:1)	
55		34	432.4	0.60 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
56		90	454.3	0.75 (Hexano/ acetato de etilo 7:3)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
57		88		0.55 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
58		87			
59		71			
60		40			
227		75	598.2		

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
228		27 crudo			

Ejemplo 61

Etil 5-(benciloxi)-3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato

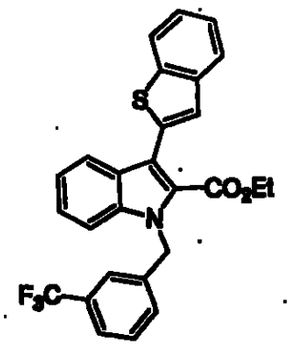


El Ejemplo 5 (2.30 g, 12.0 mmol) y 2 M de carbonato de sodio acuoso (20 mL) fueron añadidos a una solución agitada de etil 5-(benciloxi)-3-bromo-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (4.03 g, 8.15 mmol) en EtOH (30 mL) y tolueno (30 mL). Se obtuvieron burbujas de argón a través de la mezcla por 15 minutos y luego se añadió Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.15 g, 1.00 mmol). La reacción se calentó (85°C) por 16 h y luego se enfrió. La mezcla se diluyó con 1 M de ácido clorhídrico (200 mL) y luego fue extraída con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 60% de diclorometano/hexano

produjo 3.41 g (75%) del Ejemplo **61**. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95-7.48 (m, 13 H), 6.65-6.77 (m, 3 H), 5.76 (m, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H), 3.90 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.30-1.41 (s, 1 H), 1.05 (t, 3 H), 0-65-0.75 (m, 2 H), 0.38-0.45 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 562.2 (masa exacta calc'do para $C_{36}H_{35}NO_5$ = 561.25).

Ejemplo 62

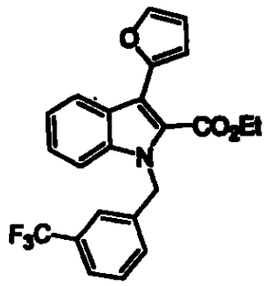
Etil 3-((benzotiozole)-1-(3-trifluorometilbencil)-indol-2-carboxilato



Una mezcla del Ejemplo **33** (300 mg, 0.70 mmol), ácido benzotiofeno-2-borónico (195 mg, 1.1. mmol), 2N Na_2CO_3 (0.7 mL) y *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se trató con argón. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0.07 mmol) y P(o-tolil)$_3$ (43 mg, 0.14 mmol) y la mezcla se calentó a 100° C por ~15 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una columna corta de sílica gel y bicarbonato sódico (elución con acetato de etilo). El filtrado fue concentrado y el aceite sobrante fue purificado mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 7:1 hexano: acetato de etilo) para producir 178 mg (53%) del Ejemplo **62** en forma de sólido blanco. Rf = 0.51 (7/1 hexano/acetato de etilo); LRMS ($^+$esi) obs'do: 480.0; calc'do 479.1.

Ejemplo 63

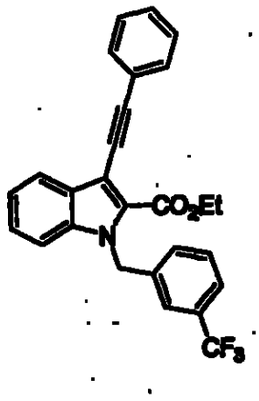
Etil 3-(2-furil)-1-(3-trifluorometilbencil)-indol-2-carboxilato



Una mezcla del Ejemplo **33** (300 mg, 0.70 mmol), 2-(tributilestannil)furano (0.22 mL, 0.7 mmol), cloruro de litio (30 mg, 0.7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se trató con argón. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla se calentó a 100° C por ~15 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una columna corta de sílica gel (elución con acetato de etilo). El filtrado fue lavado con agua y salmuera, fue concentrado y el aceite sobrante fue purificado mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 7:1 hexano: acetato de etilo) para producir 160 mg (55%) del Ejemplo **63** en forma de sólido blanco. Rf = 0.45 (7/1 hexano/acetato de etilo); LRMS ($^{+}$esi) obs'do: 414.1; calc'do 413.1.

Ejemplo 64

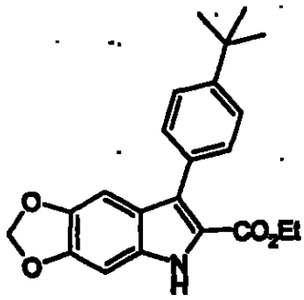
Etil 3-(2-feniletinil)-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato



Una suspensión/solución del Ejemplo **33** (500 mg., 1.17 mmol), fenil acetileno (600 mg, 5.86 mmol), trietilamina (5.5. mL) en *N,N*-dimetilformamida seca (12 mL) fue tratada con argón. Se añadió yoduro de cobre (73 mg, 0.38 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2$-diclorometano (96 mg, 0.12 mmol) y nuevamente el sistema fue tratado con Ar. La mezcla fue luego calentada a 79° C por 70 min. La suspensión fue filtrada a través de Celite® (elución con éter) y el filtrado se lavó con agua (3x 20 mL) y salmuera (20 mL). la capa de éter fue nuevamente filtrada a través de sílica para remover precipitados (elución con éter). El filtrado fue concentrado y el aceite sobrante fue purificado mediante cromatografía radial (placa de sílica gel de 4 mm, 95/5 hexano/acetato de etilo) para producir 23 mg (4%) del Ejemplo **64** en forma de un sólido café. Rf = 0.23 (95/5 hexano/acetato de etilo).

Ejemplo 65

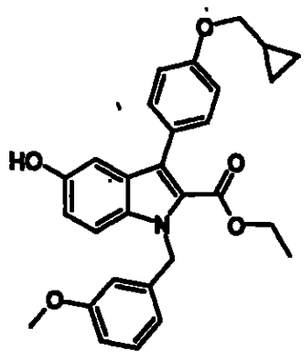
Etil 7-(4-tert-butilfenil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5]-findol-6-carboxilato



Un matraz de base redonda de 100 mL y una barra de agitación, purgada con gas argón, se cargó con 0.14g de $Pd_2(dba)_3$ y 0.14 g de trifurilfosfina seguido por la adición de 5ml de tolueno. Los contenidos fueron agitados hasta que quedaron homogéneos en cuyo momento a de etil 7-bromo-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]-indol-6-carboxilato (Ejemplo 19, 1.92 g, 6.13 mmol) en tolueno (5 mL) se añadió a la solución del catalizador a través de una cánula. Después de agitar aproximadamente durante 10-15 minutos 10 mL de una solución de etanol de ácido 4-tert-butil-fenil borónico (1.64 mg, 9.2 mmol) a una solución en agitación mediante una cánula. Esto fue seguido de la adición de 15 mL de 2M carbonato sódico por goteo al envase. Los contenidos fueron calentados para reflujo durante la noche. Luego se enfrió rápidamente la reacción con 3 N ácido clorhídrico y fue extraída 3 veces con 30 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se dejó secar después sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna produciendo 1.24 g (55%) de un sólido blanco (Rf-0.38 20% acetato de etilo/hexano). El producto tenía ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) 7.46 Hz (d, 1 H), 7.02 Hz (d, 1H) 6.97 Hz (d, 2H), 6.87 Hz (d, 2H), 5.99 Hz (d, 2H), 4.18 Hz (q, 2H), 1.35 Hz (s, 9H), 1.32 Hz (t, 3H).

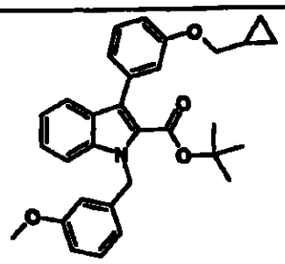
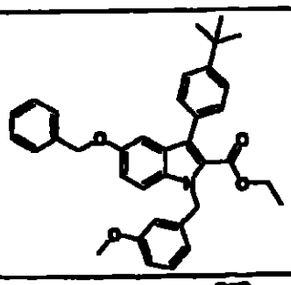
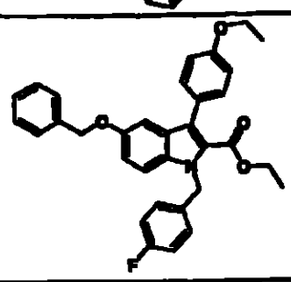
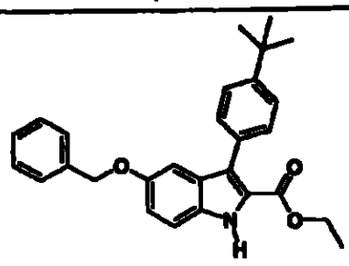
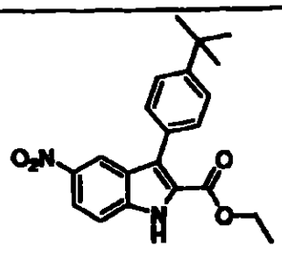
Ejemplo 66

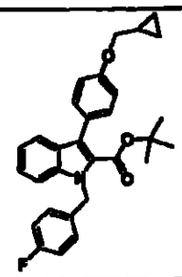
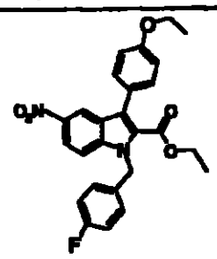
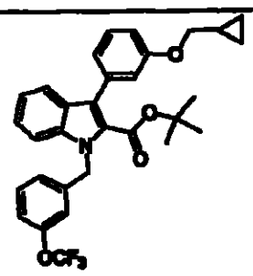
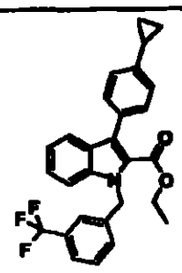
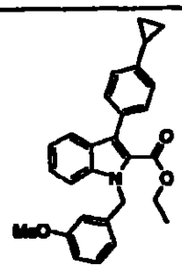
Etil 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato

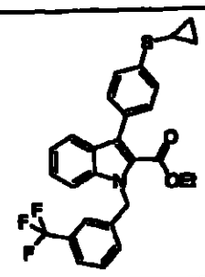
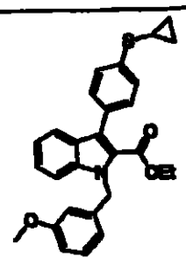
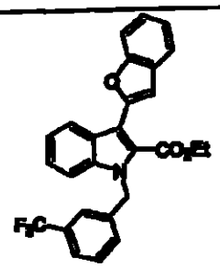
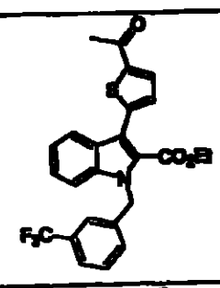
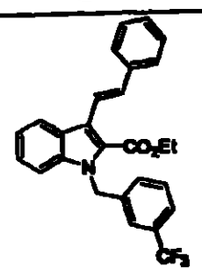


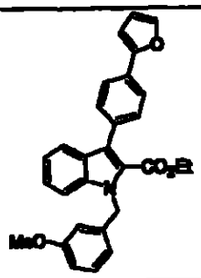
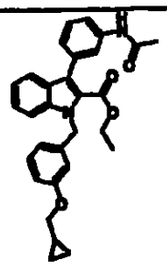
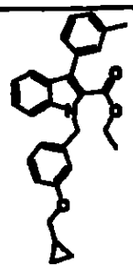
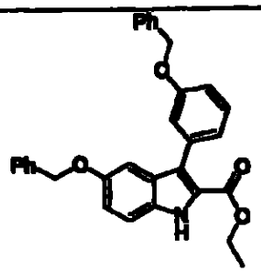
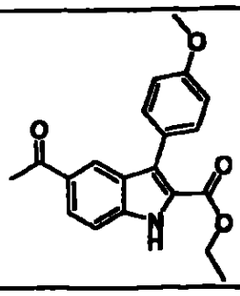
Se añadieron 1-bromo-4-ciclopropilmetoxi)benceno (2.30 g, 12.0 mmol) y 2 M de carbonato sódico acuoso (20 mL) a una solución agitada de etil 5-(TBDMSO)-3-bromo-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo 58, 4.03 g, 8.15 mmol) en etanol (30 mL) y tolueno (30 mL). Se obtuvieron burbujas de argón a través de la mezcla po r15 minutos y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.15 g, 1.00 mmol). La reacción se agitó con calentamiento (85°C) por 16 h y luego se enfrió. La mezcla fue diluida con 1 M de ácido clorhídrico (200 mL) y luego fue extraída con acetato de etilo (3x100 mL). los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *In vacuo*. Se disolvió el residuo en tetrahidrofurano (100 mL) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en tetrahidrofurano, 20 mL, 20 mmol). La reacción se agitó por 1 h y luego se diluyó con acetato de etilo (300 mL). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *In vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 20% de acetato de etilo/hexano produjo 1.10 g (65%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.85 (s, 1 H), 7.28-7.37 (m, 3 H), 7.12 (dd, 1 H), 6.84-7.00 (m, 4H), 6.61-6.74 (m, 3 H), 5.73 (s, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 3.86 (d, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 1.20-1.32 (m, 1 H), 0.84 (t, 3 H), 0.52-0.63 (m, 2 H), 0.31-0.41 (m, 2 H).

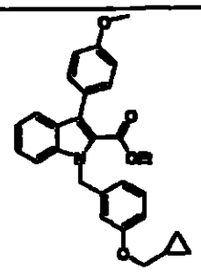
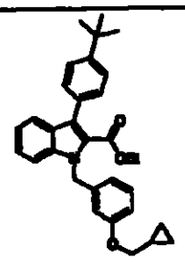
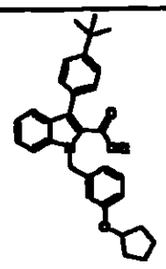
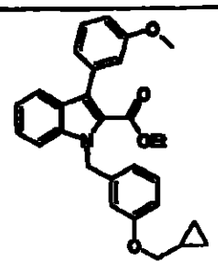
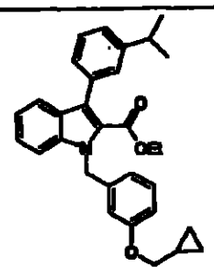
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 61-66:

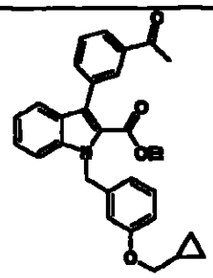
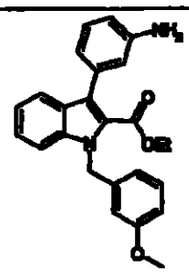
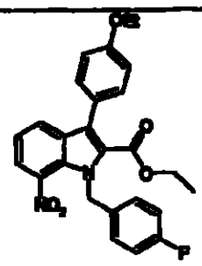
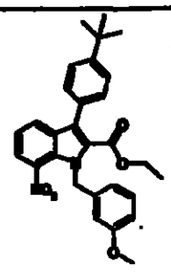
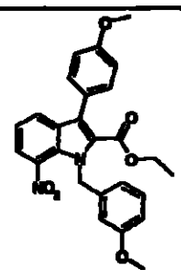
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	RT	mp [°C]
67		33	484.3		
68		86	548.2	0.82 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
69		68		0.8 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
70		68	428.2	0.80 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
71		66		0.62 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	

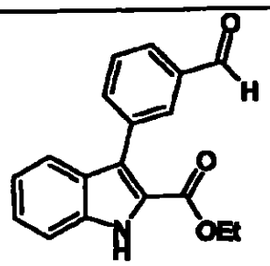
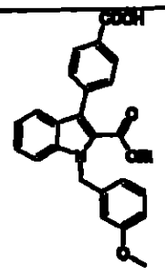
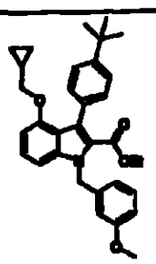
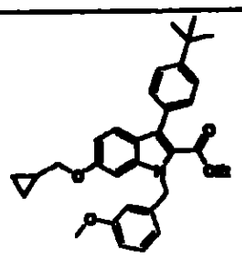
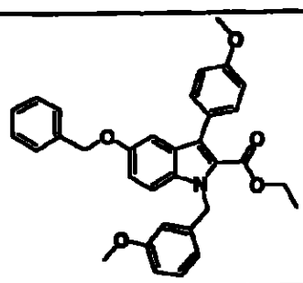
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
72		55			
73		73		0.71 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
74		43			
75		50	464		
76		56	426		

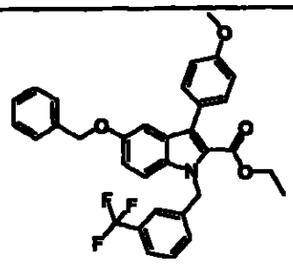
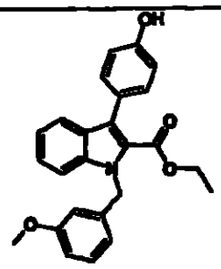
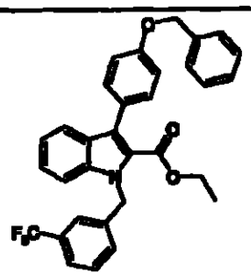
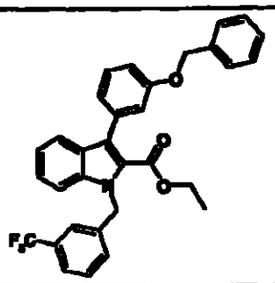
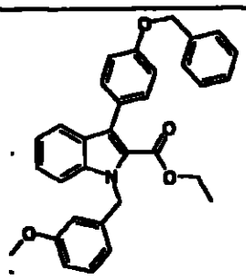
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
77		71	496		
78		67	458		
79		25		0.53 (Hexano/ acetato de etilo 7:1)	
80		62	472.2	0.3 (Hexano/ acetato de etilo 7:1)	
81		crudo	450.1	0.26 (Hexano/ acetato de etilo 95:5)	

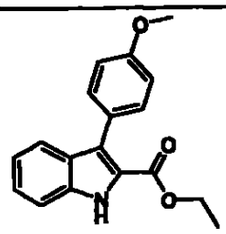
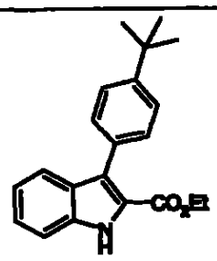
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
82		88	452.2	0.49 (Hexano/ éter 8:2)	
83		61	483.1	0.31 (Hexano/ acetato de etilo 1:1)	
84		crudo	440.2	0.45 (Hexano/ acetato de etilo 9:1)	
85		67	478.1	0.32 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
86		45		0.24 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
87		74			
88		68			
89		80			
90		100		0.56 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
91		100		0.71 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
92		57	468	0.50 (Hexano/ acetato de etilo 3:1)	
93		62		0.50 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
94		75	463		
95		79			
96		100	461		

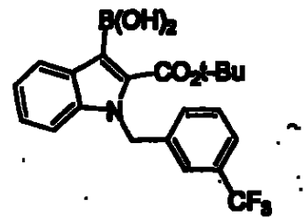
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
97		73	294 (M^+) GC-MS		
98		64			
99		50			
100		27	512.7	0.7 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
101		69	522.8		

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
102		74	560.1	0.36 (Hexano/ acetato de etilo 6:1)	
121		77	402		
225		77			
226		72			
103		86	492		

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
105		53			
224		93		0.50 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

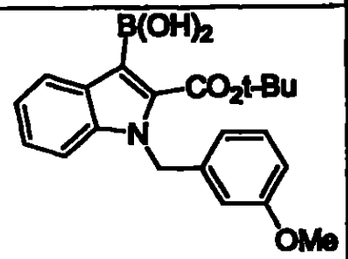
Ejemplo 106

Ácido 2-*tert*-Butoxicarbonil) 1-[3-(trifluorometil)bencil]-indol-3-yl borónico



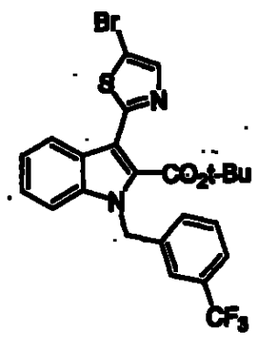
Se añadió una solución de butil-litio en hexano (7.10 mL, 1.6 M) a una solución –78°C del Ejemplo **35** (4.95 gm, 10.9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). Después de 5 minutos, se añadió borato de trimetilo (3.72 mL, 32.7 mmol) y la mezcla se dejó calentar a rt, durante 2 h. Se añadió 2N ácido clorhídrico (30 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente por 30 min. Se añadió acetato de etilo y las capas fueron separadas. La capa orgánica se secó y concentró. La trituración del aceite sobrante con éter seguido del secado a presión reducida produjo 2.3 g (50%) del Ejemplo **106** en forma de un sólido blanco. Rf = 0.29 (4/1 hexano/acetato de etilo).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo **106**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
108		44		0.28 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ejemplo 109

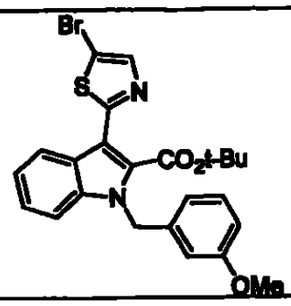
tert-butil 3-(5-bromo-1,3-tiazol-2-yl)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-indol-2-carboxilato



A una solución del Ejemplo **106** (150 mg, 0.36 mmol) y del Ejemplo **4** (68 mg, 0.28 mmol) en tolueno (0.7 mL) y etanol (0.7 mL) se añadió Na_2CO_3 (0.36 mL, 2N). El recipiente de reacción se lavó trató con Ar por 10 min. se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (34 mg, 0.029 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C hasta que desapareció el ácido borónico. La mezcla fue enfriada y filtrada. El filtrado fue concentrado y el aceite sobrante fue purificado mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 7:1 hexano:acetato de etilo) para producir

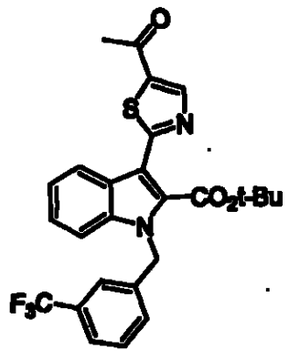
100 mg (66%) del Ejemplo 109 en forma de un sólido amarillo. Rf = 0.61 (7/1 hexano/acetato de etilo); LRMS (+esi) obs'do: 536.8; calc'do 536.0.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo 109:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
110		43	498.9	0.72 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ejemplo 111

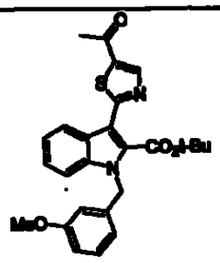
tert-butil 3-(5-acetil-1,3-tiazol-2-yl)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-indol-2-carboxilato



Una mezcla del Ejemplo 108 (300 mg, 0.56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0.06 mmol) y cloruro de litio (80 mg, 1.68 mmol) en tetrahidrofurano (2mL) y tolueno (2mL) se trató con argón. Se añadió 1/etoxivinil tri-*n*-butilestanano (224

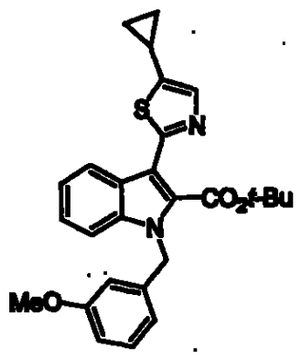
mg, 0.62 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C por 4h. Una segunda porción de estannano (107 mg, 0.30 mmol) se añadió y se continuó calentando por 1 h. La mezcla se enfrió a rt. y se añadió 10% de ácido clorhídrico (2 mL). La mezcla se agitó por 1 h. La mezcla fue lavada con agua, secada y concentrada. El aceite así obtenido fue purificado mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 5:1 hexano:acetato de etilo) para proporcionar 280 mg del Ejemplo 111 ligeramente impuro el cual fue utilizado sin purificación adicional. LRMS (+esi) obs'do: 500.9; calc'do:500.1.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo 111:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
111A		crudo	463.0	0.32 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	

Ejemplo 112

tert-butil 3-(5-ciclopropil-1,3-tiazol-2-yl)-1-(3-metoxibencil-indol-2-carboxilato

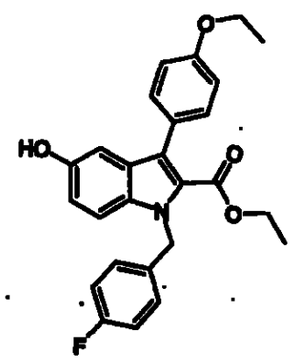


Acido borónico de ciclopropilo: Una solución de *t*-butil-litio en hexano (17.0 mL, 25.4 mmol) se añadió a una solución a –78°C de bromuro de ciclopropil (1.51 gm, 12.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL). Después de agitar por 15 min. se añadió trimetoxi borato (1.23 gm, 11.8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a rt. durante 1 h. Se añadió 2N de HCl (15 mL) y la fase aq. fue extraída con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para producir el ciclopropil borónico el cual fue utilizado en la etapa de acoplamiento sin purificación adicional.

Una mezcla de ácido borónico de ciclopropilo (75 mg, 0.84 mmol), el Ejemplo **110** (200 mg. 0.42 mmol), Na_2CO_3 (2N, 0.9 mL), y *N,N*-dimetilformamida (3.5 mL) se trató con argón. Se añadieron acetato de paladio(II) (18 mg, 0.08 mmol) y P(o-tolil)$_3$ (50 mg, 0.16 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C por 1h. La mezcla fue enfriada, diluida con acetato de etilo y lavada con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La purificación del aceite sobrante mediante cromatografía instantánea produjo el Ejemplo **112** ligeramente impuro el cual se utilizó sin purificación adicional. LRMS (+esi) obs'do: 461.0; calc'do 460.2.

Ejemplo 113

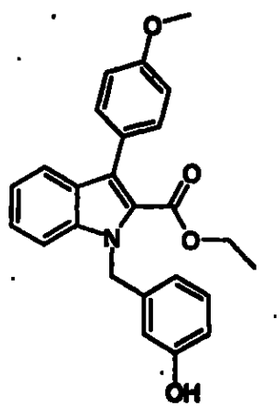
Etil 3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxilato



Una solución de etil 5-(benziloxi)-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **69**, 4.7 g, 9.0 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió a una suspensión de 10% de paladio sobre carbón (2.0 g) en acetato de etilo (10 mL). La mezcla se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) y se agitó por 16 h. La reacción se filtró a través de un cojín de Celite utilizando acetato de etilo para enjuagar. La evaporación del filtrado dejó 3.5 g (90%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.98 (s, 1 H), 6.89-7.42 (m, 11 H), 5.81 (s, 2 H), 4.03-4.19 (m, 4 H), 1.41 (t, 3 H), 1.04 (t, 3 H).

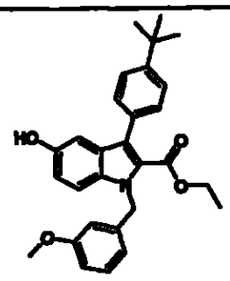
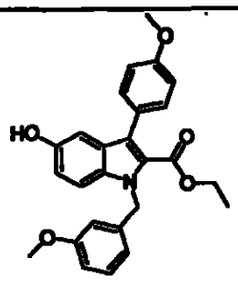
Ejemplo 114

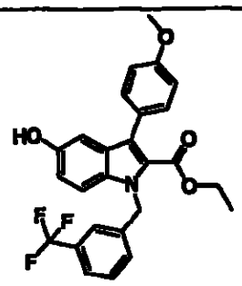
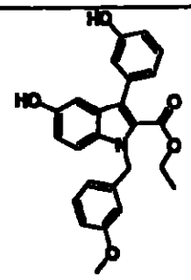
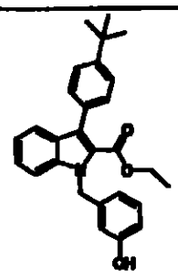
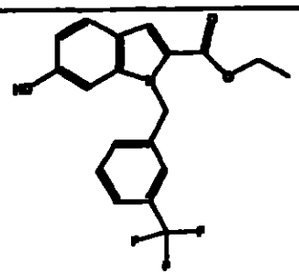
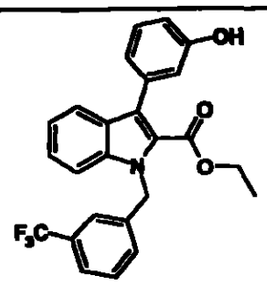
Etil 1-[(3-hidroxifenil)metil]-3-(4-metoxifenil)indol-2-carboxilato

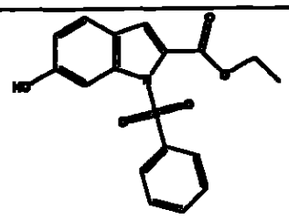


A una botella agitadora Parr purgada con Argón se añadió paladio sobre carbono (tipo Degussa) (500 mg), acetato de etilo (10 mL), etil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(fenilmetoxi)fenil]metil}indol-2-carboxilato (Ejemplo 45, 5 g de material crudo, 7.0 mmol, en 120 mL de metanol y 40 mL de acetato de etilo). La mezcla fue hidrogenada a 379,211.635 pascales (55 psi) por 48 h. La mezcla fue luego filtrada a través de Celite y el filtrado fue concentrado *in vacuo*. El residuo fue purificad con cromatografía instantánea de sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (3/1 a 2/1) para producir etil 1-[(3-hidroxifenil)metil]-3-(4-metoxifenil)indole-2-carboxilato en forma de un aceite amarillo claro (2.5 g, 89%): MS (M^+(calc'do para $C_{25}H_{23}NO_4$ 401.1, encontrado: 401.0; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.60 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.64-6.78 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo 114:

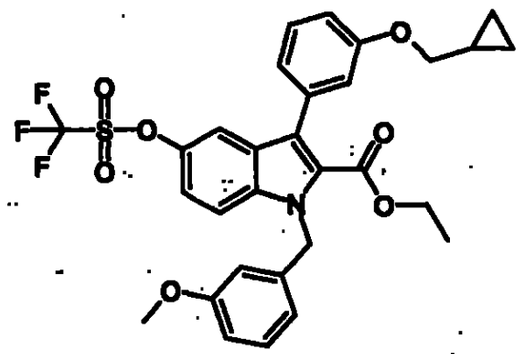
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
115		93	458.2	0.67 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
116		97	432.1	0.35 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
117		92	470.1	0.41 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
118		100	417.2	0.22 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
119		56			
120		63			
122		86			

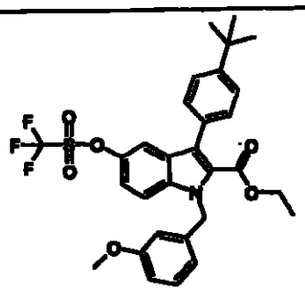
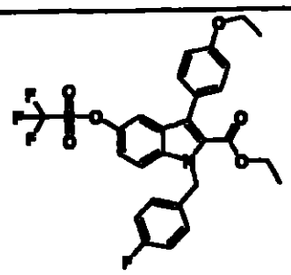
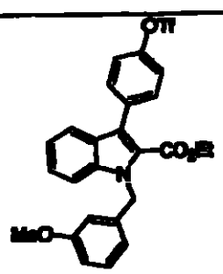
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
123		96		0.19 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ejemplo 124

Etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-5-{[(trifluorometil) sulfonil]oxi}-1*H*-indol-2-carboxilato

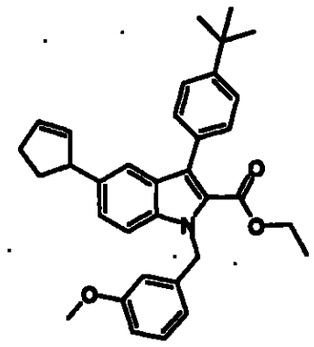


Se añadieron Trílico anhídrido (0.84 mL, 1.4 g, 5.0 mmol) y dimetilaminopiridina (25 mg, 0.20 mmol) a una solución enfriada (0° C) y agitada de etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **66**, 1.00 g, 2.12 mmol) en diclorometano (10 mL) y piridina (2 mL). La reacción se calentó a rt y luego se agitó por 2 h. Adicionales. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 15% de acetato de etil/hexano produjo 1.14 g (89%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.73 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.35-7.42 (m, 3 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.00-7.07 (m, 2 H), 6.68-6.83 (m, 3 H), 5.88 (s, 2 H), 4.16 (q, 2 H), 3.91 (d, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 1.25-1.35 (m, 1 H), 10.5 (t, 3 H), 0.55-0.65 (m, 2 H), 0.32-0.42 (m, 2 H); '; la espectroscopia de masa produjo M$^+$ = 603.1 (masa exacta calc'do para $C_{30}H_{26}F_3NO_7S$ = 603.15). Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Ejemplo **124**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
125		96			
126		52			
127		48	533.9		

Ejemplo 128

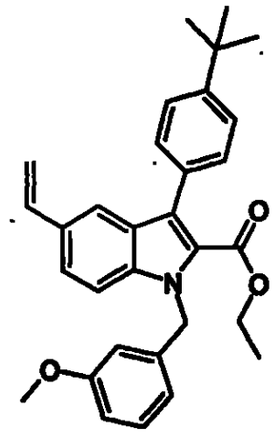
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-ciclopenteno-1-yl)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Se añadieron ciclopenteno (0.44 mL, 341 mg, 5.0 mmol), acetato de paladio (22 mg, 0.10 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (322 mg, 1.0 mmol) y acetato de potasio (295 mg, 1.0 mmol) a una solución agitada de etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **125**, 570 mg. 1.0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La reacción se agitó por 48 h y luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 6:1 acetato de etilo/hexano produjo 230 mg, (45%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.49-7.56 (m, 3 H), 7.37-7.43 (m, 3 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 6.68-6.92 (m, 3 H), 4.09 (q, 3 H), 3.92-4.01 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.31- 2.50 (m, 3 H), 1.62-1.77 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H).

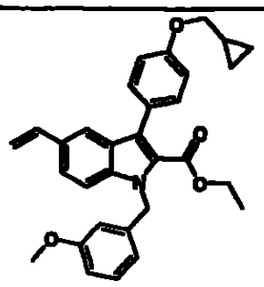
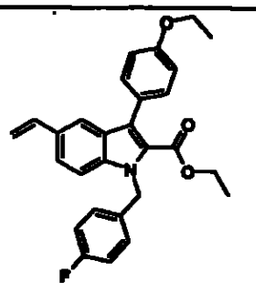
Ejemplo 129

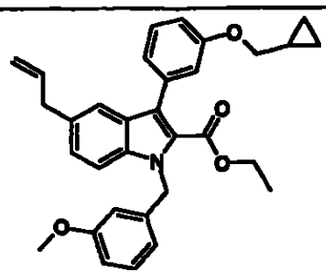
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-vinil-1H-indol-2-carboxilato



Se añadieron cloruro de litio (297 mg, 7.0 mmol) y tributilvinil estaño (0.43 mL, 467 mg, 1.5 mmol) a una solución agitada de etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-{[trifluorometil]sulfonil]oxi}-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo 125, 570 mg. 0.995 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Se obtuvieron burbujas de argón a través de la mezcla por 10 min y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (115 mg, 0.10 mmol). La reacción se calentó (67°C por 18 h) y luego se enfrió a rt. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y luego se lavó sucesivamente con agua, 10% de hidróxido de amonio acuoso, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 10% de acetato de etilo/hexano produjo 334 mg (72%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14-7.58 (m, 8 H), 6.64-6.82 (m, 4 H), 5.77 (s, 2 H), 5.65 (dd, 1 H), 5.13 (dd, 1 H), 4.10 (q, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 0.95 (t, 3 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 468.2 (masa exacta calc'do para $C_{31}H_{33}NO_3$ = 467.25).

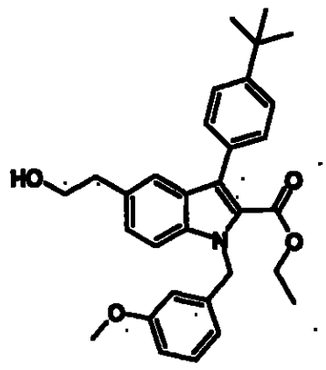
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos **128-129:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
130		3	482.1	0.48 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	
131		69		0.41 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
132		82	496.2		

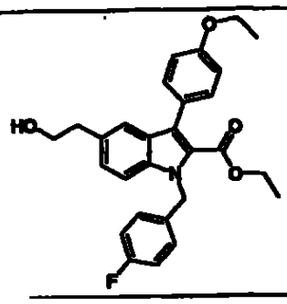
Ejemplo 133

Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-hidroxietil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



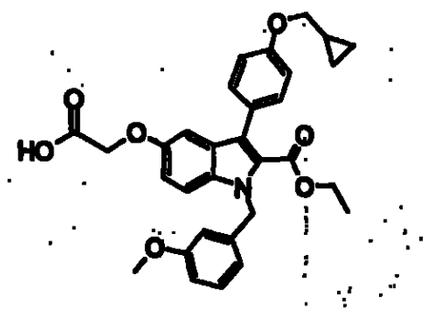
Se añadió lentamente ácido acético (63μL, 66 mg, 1.1. mmol) a una suspensión de borohidruro sódico (41.6 mg, 1.10 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La mezcla se agitó por 1 h y luego se añadió una solución de etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-vinil-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **129**, 430 mg, 0.920 mmol) en tetrahidrofurano (enjuague 5 + 2 mL). La reacción se agitó durante la noche y luego se enfrió (0° C). La reacción se enfrió rápidamente mediante adición sucesiva de EtOH (6 mL), 6 M de acetato sódico acuoso (5 mL) y 27% de peróxido de hidrógeno acuoso (5 mL). La mezcla se calentó (50°C) por 1 h y luego se enfrió. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y luego fue extraída con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 30% de acetato de etilo/hexano produjo 325 mg (75%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.48 (m, 6 H), 7.15-7.22 (m, 2 H), 6.75 (dd, 1 H), 6.64-6.72 (m, 2 H), 7.76(s, 2H), 4.08 (q, 2 H), 3.78-4.00 (m, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.91 (t, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 0.95 (t, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **133**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
134		56	462.2		

Ejemplo 135

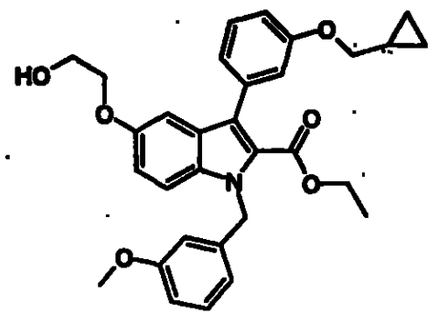
Ácido acético {[3-[4-(Ciclopropilmetoxi)fenil]-2-(etoxicarbonil)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-5-yl]oxi}



Se añadió ácido fórmico (1 mL) a una solución agitada de etil 5-(2-*tert*-butoxi-2-otoetoxi)-3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo 150, 20 mg, 0.035 mmol) en diclorometano (1 mL). La reacción fue agitada por 1 h y luego concentrada *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utlizando (1:1 acetato de etilo/hexano) produjo 10 mg (53% del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30-7.48 (m, 3 H), 6.92-7.19 (m, 4 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.54-6.68 (m, 3 H), 5.79 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.29-1.41 (m, 1 H), 1.25 (t, 3 H), 0.61-0.71 (m, 2 H), 0.39-0.49 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ de 530.2 (masa exacta calc'do para $C_{31}H_{31}NO_7$ = 529.21).

Ejemplo 137

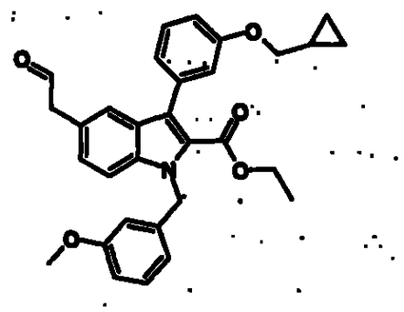
Etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-(2-hidroxietoxi)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato



Se añadió borohidruro sódico (38 mg, 1.0 mmol) a una solución agitada de etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-5-(2-oxoetoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **136**, 380 mg, 0.74 mmol) en metanol (10 mL). La reacción se agitó por 2 h y luego la reacción fue enfriada rápidamente con agua (100 mL). El producto fue extraído con acetato de etilo (3x40 mL) y luego los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo* para producir 363 mg (95%) del producto que contiene impurezas. El material fue utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.34-7.46 (m, 3 H), 7.16 (dd, 1 H), 6.93-7.02 (m, 4 H), 6.65-6.81 (m, 3 H), 5.78 (s, 2 H), 3.82-4.23 (m, 9 H), 3.69 (s, 3 H), 1.24-1.34 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H), 0.60-0.70 (m, 2 H), 0.34-0.44 (m, 2 H).

Ejemplo 138

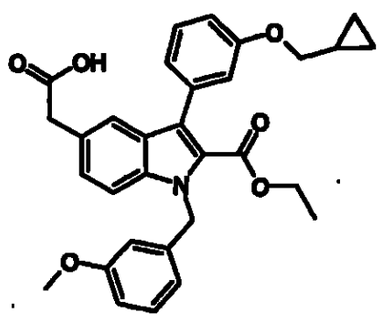
Etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-3-metoxibencil)-5-(2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxilato



Se añadieron periodato sódico (430 mg, 2.0 mmol) y tetróxido de osmio (2.5% en peso de solución en *tert*-butanol, 0.50 mL, 0.05 mmol) a una solución agitada de etil 5-alil-3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo 132, 385 mg, 0.777 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL0 y agua (1 mL). La reacción se agitó por 18 h y luego se diluyó en agua (100 mL). El producto fue extraído con acetato de etilo (3x50 mL) y luego los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía del residuo sobre sílica gel utilizando 15% de acetato de etilo/hexano produjo 183 mg (47%) del producto que contiene impurezas. El material fue utilizado en la siguiente reacción sin purificación adicional. La espectroscopia de masa arrojó MH^+ = 498.1 (masa exacta calc'do para $C_{31}H_{31}NO_5$ = 497.22).

Ejemplo 139

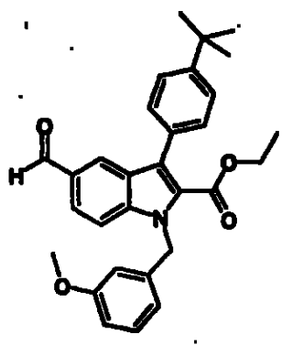
Acido acético [3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-2-(etoxicarbonil)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-5-yl]



Se añadieron 2-metil-2-buteno (2 mL), monobásico de fosfato sódico (307 mg, 2.6 mmol) y perclorato sódico (307 mg, 3.4 mmol) a una solución agitada de etilo 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibenzil)-5-(2-oxoetil)-1*H*-indole-2-carboxilato (Ejemplo **138**, 169 mg. 0.34 mmol) en *tert*-butanol (8 mL) y agua (3 mL)l La reacción se agitó por 24 h y luego se diluyó en acetato de etilo (100 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 60% de acetato de etilo/hexano produjo 35 mg (20%) del producto. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 6.96-7.57 (m, 8 H), 6.58-6.80 (m, 3 H), 5.83 (s, 2 H), 4.11 (q, 2 H), 3.90 (d, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 1.24-1.40 (m, 1 H), 1.03 (t, 3 H), 0.55-065 (m, 2 H), 0-35-0.46 (m, 2 H); ; la espectroscopia de masa arrojó M-H^+ = 512.5 (masa exacta calc'do para $C_{31}H_{31}NO_6$= 513.22).

Ejemplo 140

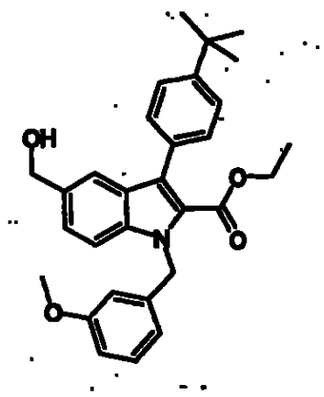
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-formil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Se disolvió etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-vinil-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **129**, 2.28 g, 4.9 mmol) en tetrahidrofurano anhídro (25 mL) y se añadió tetróxido de osmio (2.5 % peso solución en 2-metil-2-propanol, 1.5 mL, 0.15 mmol). Después de diez minutos, la mezcla de reacción se enfrió con un baño helado. Se añadió periodato sódico (2.10 g, 9.8 mmol) seguido por un mínimo volumen de agua para disolver los sólidos. Se dejó volver la reacción a temperatura de sala, y luego de 30 minutos, la reacción fue objeto de partición entre el agua y el eter dietílico . La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El aceite crudo resultante se pasó a través de una almohada de sílica gel con 20% de acetato de etilo/hexano. El filtrado se concentró *in vacuo* sin calentamiento para proporcionar el compuesto título en forma de un aceite café (1.70 g, 75%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) 10.01 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.21-7.19 (m, 1 H), 6.81-6.79 (m, 1 H), 6.72-6.69 (m, 2 H), 5.92 (s, 2 H), 4.12 (q, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 0.78 (t, 3 H).

Ejemplo 141

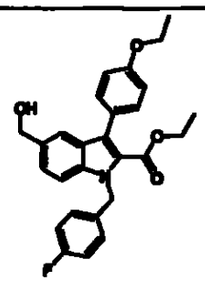
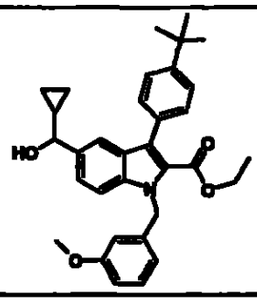
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-formil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **140**, 700 mg, 1.493 mmol) se disolvió en etanol (15 mL0 y se enfrió a 0° C. Se añadió borohidruro sódico (57 mg, 1.50 mmol) y la solución se agitó por 1 hora. Se añadió agua (27 μL, 1.5 mmol), y la mezcla se dejó calentar a temperatura de sal. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo fue objeto de partición entre el acetato de etilo y el agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El aceite crudo resultante fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel eluída con hexano luego 20% de acetato de etilo/hexano. El compuesto título se recogió en forma de espuma (530 mg, 75%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) δ 7.56-7.55 (m, 1 H), 7.53-7.51 (m, 1 H), 7.50-7.47 (m, 2 H), 7.41-7.39 (m, 1 H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 6.77-6.75 (m, 1 H), 6.68-6.70 (m, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 4.65 (d, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 4.06-4.04 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 0.96 (t, 3 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 472.2 (masa exacta calc'do para $C_{30}H_{33}NO_4$ = 471. 24.

473
164

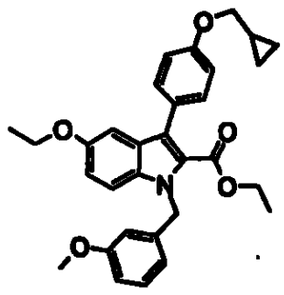
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 141:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
142		97	448.1		
143		crudo			

Ejemplo 144

Etil 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-etoxi-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato

Se añadieron yodoetano (468 mg, 3.0 mmol) y carbonato de potasio en

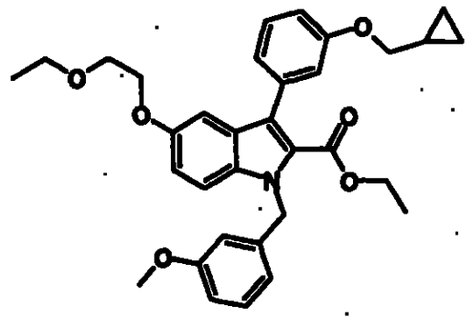


polvo (138 mg, 1.0 mmol) a una solución de etil 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-hidroxi-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo 66, 120 mg, 0.25 mmol) en DMF (5 mL). la mezcla se calentó (50° C) por 16 h y luego se enfrió. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante preparativo TLC utilizando 4:1 acetato de

etilo/hexano como eluyente, para producir 52 mg (42%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.42 (d, 1 H), 7.37 (d, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 6.92-7.01 (m, 4 H), 6.74-6.77 (m, 1 H), 6.64-6.68 (m, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H), 3.88-3.98 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 1.34-1.45 (m, 4 H), 1.04 (t, 3 H), 0.56-0.66 (m, 2 H), 0.34-0.44 (m, 2 H).

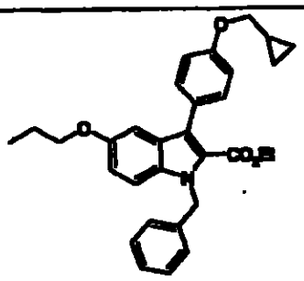
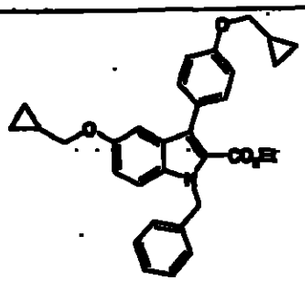
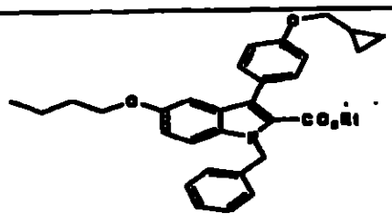
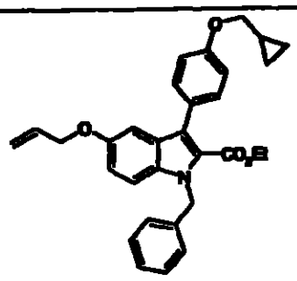
Ejemplo 145

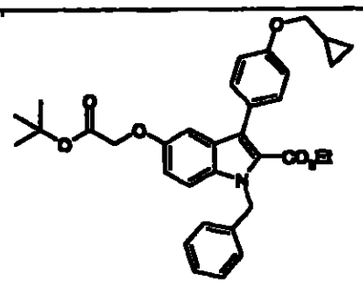
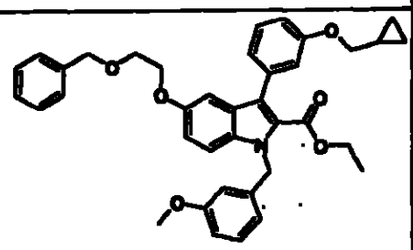
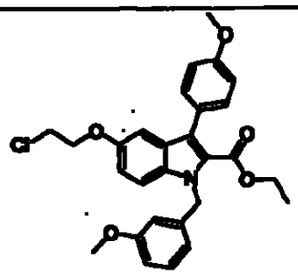
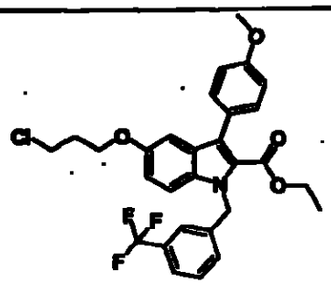
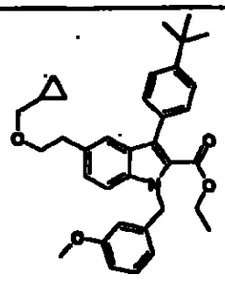
Etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-(2-etoxietoxi)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato

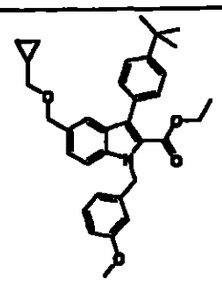


Una solución de etil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-(2-hidroxietoxi)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **223**, 110 mg, 0.23 mmol) se añadió a una suspensión enfriada (0°C) y agitada de hidruro sódico (12 mg, 0.50 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). El baño frío se removió y se agitó la reacción por 1 h. Se añadió yoduro de etilo (80μL, 156 mg. 1.0 mmol) y la reacción se agitó por una hora adicional. La reacción fue enfriada rápidamente con metanol (1 mL) y luego con agua (50 mL). El producto fue extraído con acetato de etilo (3x30 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 4:1 de hexano/acetato de etilo produjo 62 g (50%) del producto. El producto tenía ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.42 (d, 1 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.94-7.02 (m, 4 H), 6.63-6.79 (m, 3 H), 5.78 (s, 2 H), 3.99-4.12 (m, 4 H), 3.86 (d, 2 H), 3.64-3.71 (m, 5 H), 3.48 (q, 2 H), 1.24-1.34 (m, 1 H), 1.11 (t, 3 H), 0.98 (t, 3 H), 0.54-0.64 (m, 2 H), 0.32-0.42 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos **144-145:**

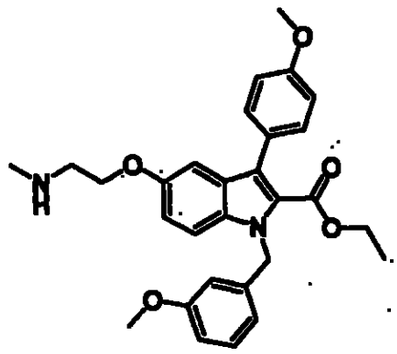
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
146		53		0.85 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	
147		49		0.85 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	
148		57		0.85 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	
149		55		0.85 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
150		80		0.85 (Hexano/ acetato de etilo 5:1)	
151		65			
152		80	494.1	0.27 (Hexano/ acetato de etilo 6:1)	
153		99	546.0	0.50 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
154		38			

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
155		41	562.2		

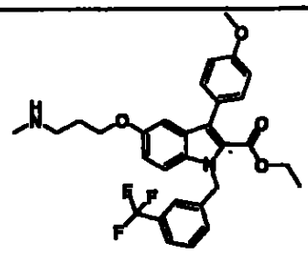
Ejemplo 156

Etil 1-(3-metoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-5-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxilato



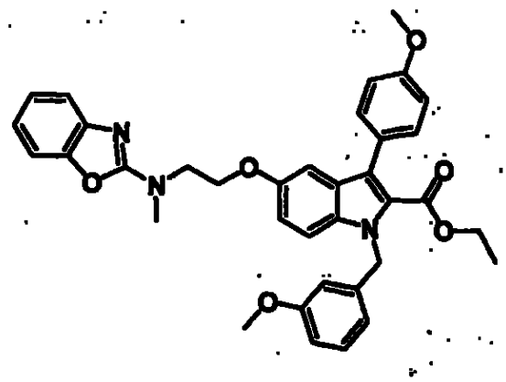
Una mezcla de reacción de etil 5-(2-cloroetoxy)-1-[3-metoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo 152, 290 mg. 0.588 mmol) y metilamino en tetrahidrofurano (2M, 40 mL) fue sellada en un recipiente de acero inoxidable (100 ml, bomba) a 0°C. Luego fue calentado y agitado a 120°C por 3 días en baño de aceite. El baño de aceite fue removido y la bomba se dejó enfriar a temperatura de sale antes de abrirse. La solución de reacción se transfirió a un matraz de base redonda y el solvente fue concentrado *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con 1N de NaOH. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante columna instantánea (sílica gel, hexano: acetato de etilo = 1:1 a acetato de etilo: 2 M NH3/metanol = 9:1). Se obtuvo

214 mg del producto deseado en forma de aceite amarillo claro en 75%. MS (M+H) = 489.2, Rf= 0.28 (acetato de etilo: 2 M NH3/metanol = 4:1). Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **156:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
157		67	541.2	0.34 (acetato de etilo/ (2 M NH_3 en MeOH) 4:1	

Ejemplo 158

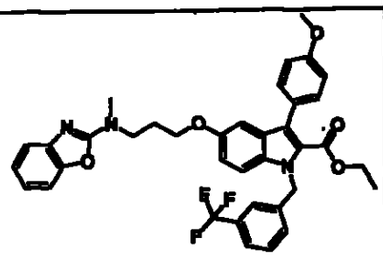
Etilo 5-[2-[1,3-benzoaxol-2-yl(metil)amino]etoxi)-1-(3-metoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-1H-indole-2-carboxilato



A una solución de etil 1-(3-metoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-5-[2-(metilamino)etoxi]-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **156**, 100 mg, 0.2028 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) se añadió diisopropiletilamina (0.09 mL, 0.5167 mmol, 2.5 eq.) y 2-clorobenzoxazol (0.03 ml, 0.2636 mmol, 1.3 eq.). La mezcla de reacción fue calentada a 120° C por 4 hr. Luego de enfriar la reacción, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado y luego fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron

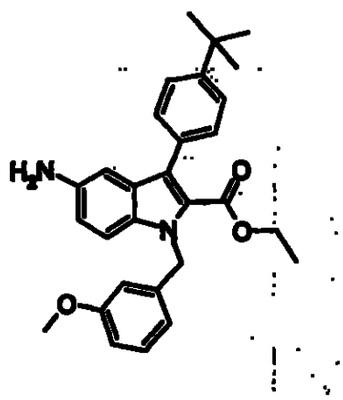
con salmuera, se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante columna instantánea (sílica gel, diclorometano a diclorometano:metanol 95:5). Se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite amarillo claro en 97% de rendimiento (119 mg), MS (M+H) =606.3, Rf = 0.69 (diclorometano/metanol 95:5).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **158:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
159		crudo	658.3		

Ejemplo 160

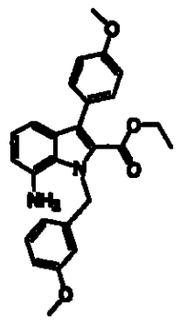
Etil 5-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Se añadió cloruro de estaño(II) (8.5 g, 45 mmol) a una solución agitada de etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato (ejemplo **28**, 4.5 g, 9.3 mmol) en EtOH (24 mL). La mezcla se calentó (50° C) hasta obtener una solución homogénea y luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (16 mL). La reacción se agitó a 60° C por 2 h y luego se enfrió. El pH de la solución se ajustó a pH=12 utilizando 1 M de hidróxido de sodio acuoso y luego el producto fue extraído con acetato de etilo (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron *in vacuo* para producir 2.8 g (67%) de producto crudo que fue llevado a la siguiente reacción sin proceder a la siguiente etapa sin purificación adicional. La espectroscopia de masa produjo MH^+ = 457.4 (masa exacta calc'do para $C_{29}H_{32}N_2O_4$ = 456.24).

Ejemplo 161

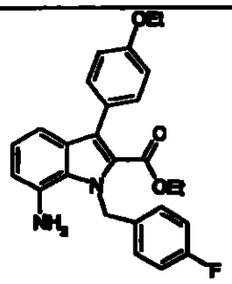
Etil 7-amino-3-(4-metoxifenil)-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato

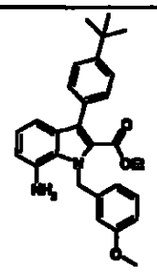
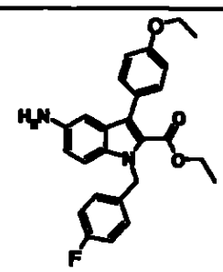


Una solución de etil 3-(4-metoxifenil)-1-[(3-metoxifenil)metil]-7-nitroindol-2-carboxilato (Ejemplo **96**, 425 mg, 0.99 mmol) en acetato de etilo (15 mL) se añadió a 10% Pd/C tipo Degussa (70 mg) y la suspensión resultante se puso bajo una atmósfera de H_2 y se agitó por 18 h. La reacción se puso de nuevo

bajo argón, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró en un aceite oscuro que fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre sílica en 2:1 hexano:acetato de etilo para producir 401 mg. (100%) de un aceite color naranja. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.22 (m, 2 H),7.19-7.12 (m, 1H),7.00-6.95 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 1 H), 6.80-6.70 (m, 2H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.89 (S, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 0.94 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H): La espectroscopia de masa produjo MH^+ = 431.2 (masa exacta calc'do para $C_{26}H_{26}N_2O_4$ = 430.19); TLF R_f = 0.40 (2:1 hexano:acetato de etilo).

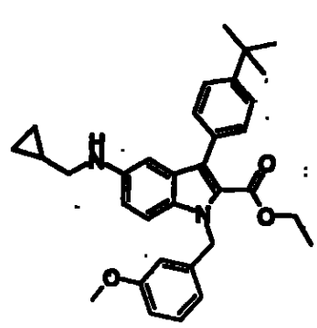
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **161:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
162		84	433		

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
163		85	457		
164		63	433.4	0.34 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	

Ejemplo 165

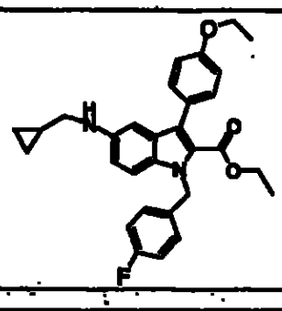
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Se añadió ciclopropanocarboxaldehído (168 mg, 2.4 mmol) a una mezcla agitada de etil 5-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **160**, 530 mg, 1.2 mmol) en tolueno (12 mL) y cedazos moleculares (2 g). La reacción se agitó por 16 h y luego se filtró utilizando tolueno para enjuagar. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y el residuo se

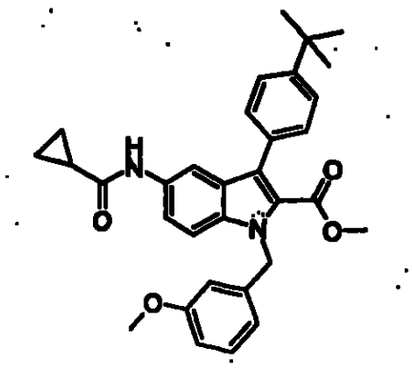
disolvió en metanol (12 mL). Se añadió borohidruro sódico (15 mg, 1.2 mmol) y la reacción se agitó por 2 h. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía del residuo sobre sílica gel utilizando 4:1 hexano/acetato de etilo produjo 480 mg (78% del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.45-7.48 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.77 (ddd ,1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 1.37 (s, 9H); 1.00-1.10 (m, 1H), 0.93 (t, 3 H), 0.42-0.49 (m, 2H), 0.16-0.25 (m, 2H).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **165**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
166		72			

Ejemplo 167

Metil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato

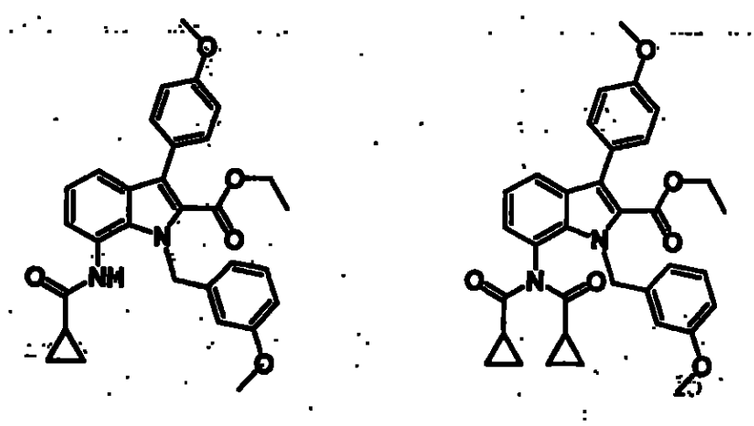


Trietilamina (0.12 mL, 91 mg, 0.90 mmol), dimetilaminopiridina (20 mg, 0.16 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonil (82µL, 94 mg, 0.90 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución enfriada (0° C) y agitada de metil 5-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **160**, 140 mg, 0.31mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se calentó a rt y se agitó por 16 h. La solución se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 4:1 hexano/etil acetato produjo 58 mg (37%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.37-7.65 (m, 6H), 7.19 (d, d 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.40 (s, 9 H), 0.82-0.90 (m, 2H), 0.70-0.78 (m, 2H).

Ejemplo 168 y 168A

Etil 7-(ciclopropilcarbonilamino)-3-(4-metoxifenil)-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo 168) y

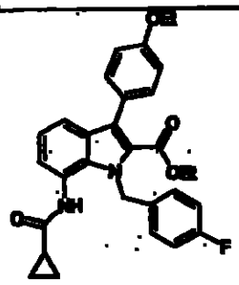
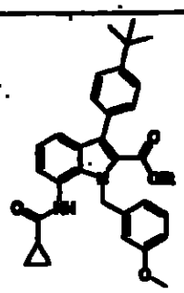
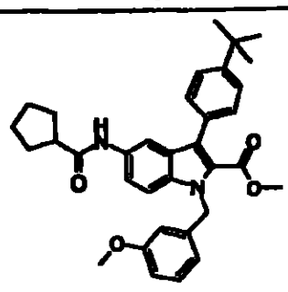
Etil 7-[ciclopropil-N-(ciclopropilcarbonil)carbonilamino]-3-(4-metoxifenil)-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo 168A)



A una solución de etil 7-amino-3-(4-metoxifenil)-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo **161**, 400 mg, 0.93 mmol) en tetrahidrofurano (5mL) se añadió trietilamina (0.278 mL, 2.00 mmol) y dimetilaminopiridina catalítica. La solución se agitó mientras se añadía cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.10 mL, 1.1. mmol). Después de agitar por 1 h, la reacción se enfrió rápidamente con 1 M cloruro de hidrógeno y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se absorbieron en sílica y se purificaron mediante cromatografía instantánea sobre sílica en un gradiente de 3:1 a 1:1 hexano:acetato de etilo para producir 170 mg (32%) del Ejemplo **168A** diacilado y 190 mg (41%) del Ejemplo 168 monoacilado: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) δ 10.04 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.15-6.95 (m, 5H), 6.75-6.75 (m, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80-0.66 (m, 4H), TLC R_f = 0.06 (2:1 hexano: acetato de etilo (v/v)). Ejemplo **168A** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6)

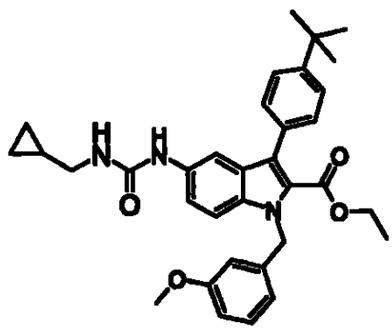
δ 7.58-7.53 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 0.90 (t, *J* =7.1 Hz, 3H), 0.84-0.60 (m, 8H); TLC R_f = 0.40 (2:1 hexano: acetato de etilo (v/v)).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con los métodos de los Ejemplos **167-168**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
169		100	501		
170		39			
171		25			

Ejemplo 172

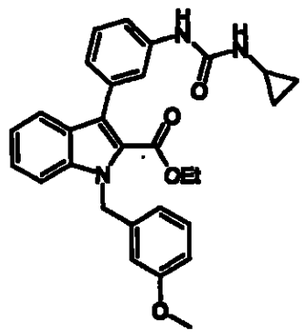
Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-({[(ciclopropilcarbonil)amino]carbonil}amino)-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato



Se añadieron piridina (0.18 mL, 174 mg, 2.2 mmol) y fosgeno (1.9 M en tolueno, 0.66 mL, 1.2 mmol) a una solución agitada y enfriada (0° C) de etil 5-amino-3-(4-*tert*-butilfenil)-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **160**, 500 mg, 1.1 mmol) en diclorometano (10 mL). La reacción se calentó a rt y se agitó por 3 h. La solución se concentró *in vacuo* dejando el Ejemplo **172** crudo. Una porción (260 g, 0.54 mmol) del intermediario se disolvió en diclorometano (10 mL) y luego se añadió (ciclopropilmetil)amina (0.13 ml, 108 mg, 1.5 mmol). La reacción fue agitada a rt por 16 horas y luego se diluyó con diclorometano (100 mL). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre silica gel utilizando 3:1 hexano/acetato de etilo produjo 160 mg (54%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 8.08 (d, 1H), 7.09-7.45 (m, 7H), 6.60-6.78 (m, 3H), 6.33 (dd, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.87-0.96 (m, 1H), 0.72 (t, 3H), 0.31-0.41 (m, 2H), 0.11-0.21 (m, 2H).

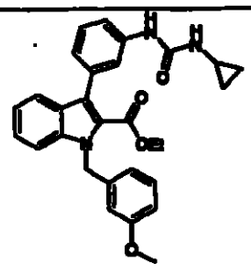
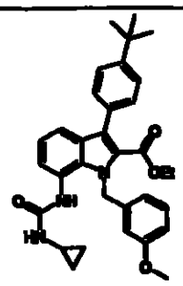
Ejemplo 173

Etil 3-{3-[ciclopropilamino)carbonilamino]fenil}-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2-carboxilato



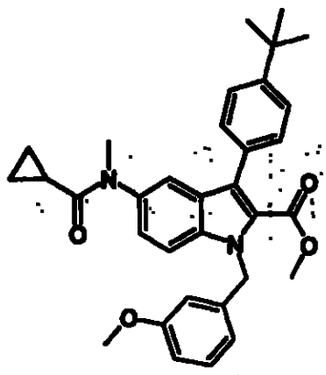
Un matraz de 25 mL de base redonda se cargó a rt con etil 3-(3-aminofenil)-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo **93**, 222 mg, 0.55 mmol) y diclorometano (1.5 mL). La solución resultante fue enfriada a 0° C, a la cual se le añadió piridina (0.09 mL, 1.1 mmol) y fosgeno (20% en tolueno, 0.35 mL, 0.66 mmol). La mezcla se dejó agitando a 0° C por 2 horas y rt por 2 horas antes de que fuera concentrado *in vacuo.* El residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ciclopropilamina (0.11 mL, 1.65 mmol). La mezcla se dejó a rt por 15 minutos antes de ser mezclada con ácido clorhídrico (1 N) y extraída con diclorometano (10 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla cruda se purificó con cromatografía instantánea de sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (3/1) como eluyente para proporcionar etil 3-{3-[ciclopropilamino)carbonilamino]fenil}-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2-carboxilato (140 mg, 53%): MS (electrospray, MH^+), calc'do para $C_{29}H_{30}N_3O_4$ 484.2, encontrado 484.1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.15-7.38 (m, 5H), 6.95 (ddd, *J*= 6.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*= 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.59 (d, *J*= 7.6 Hz 1H), 6.38 (d, *J*= 2.6 Hz 1H), 5.77 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1Hz), 3.68 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz), 0.60-0.64 (m, 2H), 0.39-0.41 (m, 2H).

Los siguientes compuestos son preparados de acuerdo con los métodos de los Ejemplos **172-173:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
174		53	484.1		
175		21			

Ejemplo 176

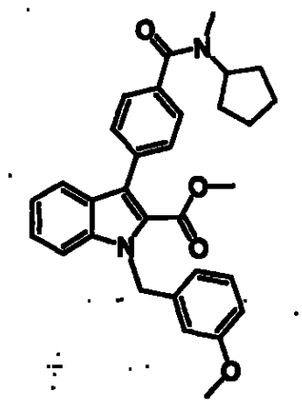
Metil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilcarbonil)(metil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



Hidruro sódico (192 mg, 0.800 mmol) se añadió a una solución agitada y enfriada (0° C) de ácido 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2 carboxílico (Ejemplo **167**, 94.5 mg, 0.190 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se removió el baño frío y se continuó la agitación por 1 h. Se añadió dimetilsulfato (0.75 ml, 101 mg, 0.80 mmol) y la reacción se agitó por 2 horas adicionales. La reacción se enfrió rápidamente con agua (50 mL) y luego fue extraída con acetato de etilo (3x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 40% de acetato de etilo/hexano produjo 894 mg (90%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz,$CDCl_3$) δ 7.38-7.36 (m, 3H), 7.11-7.24 (m, 2H), 6.59-6.76 (m, 3H), 5.70 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.15-1.35 (m, 2H); 0.48-0.58 (m, 2H);la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 525.3 (masa exacta calc'do para $C_{33}H_{36}N_2O_4$ = 524.27).

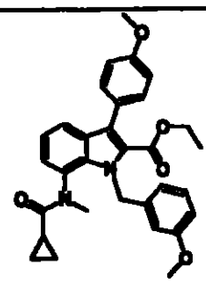
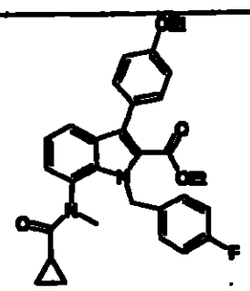
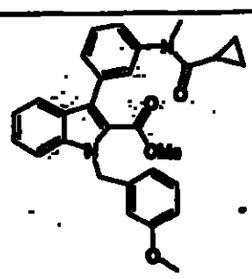
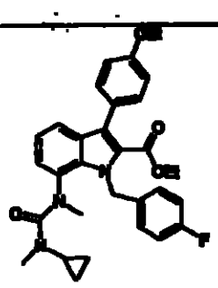
Ejemplo 177

Metil 3-[4-(N-ciclopentil-N-metilcarbamoil)fenil]-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato



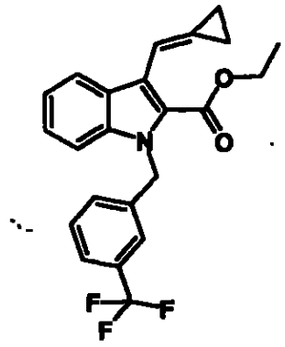
A una solución de ácido 3-[4-(N-ciclopentilcarbamoil)fenil]-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2 carboxílico (Ejemplo **96**, 260 mg, 0.53 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió una solución de 1.0 M de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (0.70 mL, 0.70 mmol) y la solución de color naranja resultante se agitó por 5 minutos. Se añadió yodometano (0.10 ml, 1.6 mmol) y la reacción se dejó agitar a rt por 18 h. La reacción se enfrió rápidamente con ácido cítrico acuoso al 10% y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se absorbieron en sílica, y se purificaron mediante cromatografía instantánea sobre sílica en 2:1 hexano:acetato de etilo para producir 113 mg (43%) de un aceite claro. ^{1}H NMR (300 MH_Z, DMSO-d_6) δ .7.67-7.67 (m, 1H), 7.59-7.53 (m.1H), 7.51-7.40 (m,4H), 7.40-7.33 (m. 1H), 7.22-7-14 (m, 2H), 6.82-6.776 (m, 1H), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.83-1.32 (m, 9H); ; la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 511.3 (masa exacta calc'do para $C_{32}H_{34}N_2O_4$ = 510.25; TLF R_f = 0.40 (1:1 hexano:acetato de etilo).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **177**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
178		crude	513.2	0.28 (Hexano/ acetato de etilo 2:1)	
179		87			
180		89	469		
181		87			

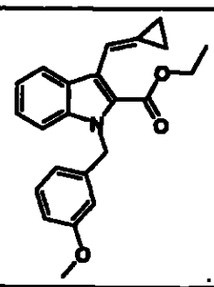
Ejemplo 182

Etil 3-(ciclopropilidenemetil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato



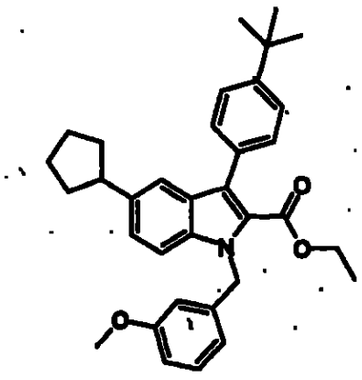
Se suspendió hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 128 mg, 3.20 mmol) en tetrahidrofurano ahidro (10 mL) y se enfrió a 0° C. Se añadió bromuro de trifenil-ciclopropilfosfonio (1.23 g, 3.20 mmol) en forma de sólido todo de una sola vez, y se dejó agitar la mezcla a temperatura de sala. Una vez cesó la evolución de gas, se añadió una solución de tetrahidrofurano de etil 3-formil-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indole-2-carboxilato (Ejemplo 40, 1.0 g, 2.7 mmol), la mezcla se agitó por 15 horas, y la mezcla resultante fue objeto de partición entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel eluida con 5% de acetato de etilo/hexano. El compuesto título se recogió en forma de un aceite amarillo brillante (403 mg, 38%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, 1 H), 7.53 (s,1 H), 7.41-7.38 (m, 2 H), 7.29-7.20 (m, 3 H), 7.15-7.12 (m, 1 H) 7.05 (d, 1 H), 5.72 (s, 2 H), 4.27 (q, 2 H), 1.50-1.45 (m, 2 H), 1.25 (t, 3 H), 0.83-0.76 (m, 2 H);la espectroscopia de masa arrojó MH^+ = 400.2 (masa exacta calc'da para $C_{23}H_{20}F_3NO_2$ = 399.14).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **182**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
183		43	362		

Ejemplo 184

Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-ciclopentil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato

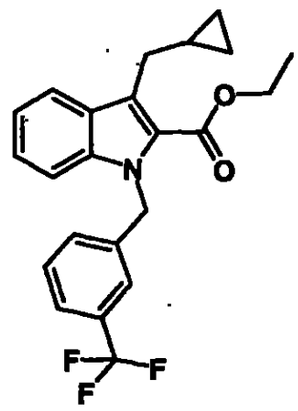


Una solución de etil 5-(1-ciclopenteno-2-yl)-3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **128**, 225 mg, 0.44 mmol) en acetato de etilo (3 mL) y EtOH (3 mL) se añadió a una suspensión de 10% paladio en carbón (100 mg) en acetato de etil (2mL) y EtOH (2 mL). La reacción se colocó bajo hidrógeno (1 atm) y se agitó por 16 h. La mezcla se filtró a través de un cojin de Celite utilizando acetato de etilo para enjuagar. La evaporación del filtrado produjo 210 mg (93%) del producto. El producto tenía:

^{1}H NMR (300 MH_Z,acetona-D_6) δ 7.37-7.53 (m, 6 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.67-6.82 (m, 3 H), 5.83 (s, 3 H), 4.08 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.06 (p, 1 H), 1.99-2.06 (m, 2 H), 1.47-1.83 (m, 6 H), 1.40 (s, 9 H), 0.98 (t, 3 H);

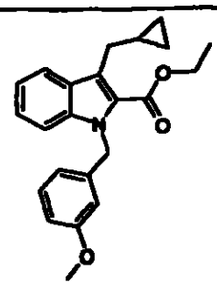
Ejemplo 185

Etil 3-(ciclopropilmetil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato



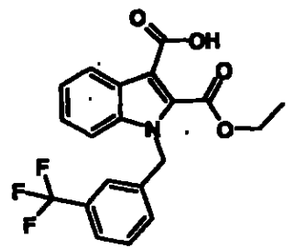
Etil 3-(ciclopropilmetil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **182**, 140 mg. 0.351 mmol) se agitó sobre catalizador Lindlar (28 mg) en etanol (15 mL) bajo 1 atmósfera de hidrógeno por 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite con exceso de etanol. El filtrado se concentró y el aceite crudo resultante se purificó con cromatografía instantánea sobre sílica gel eluida con 20% de Et_2O/hexano. El compuesto título se recogió en forma de un aceite amarillo (95 mg, 67%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MH_Z,acetona-D_6) δ 7.78 (d, 1 H), 7.56-7.45 (m, 4 H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 4.32 (q, 2 H), 3.08 (d, 2 H), 1.31 (t, 3 H), 1.13-1.15 (m, 1 H), 0.42- 038 (m, 2 H), 0.29-0.26 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo **184-185:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
186		55			

Ejemplo 187

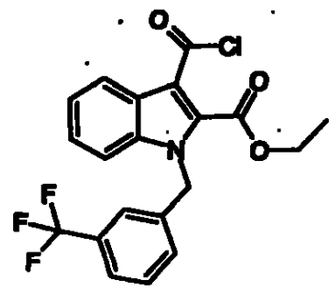
Etil –1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carboxilato



A una solución de etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indole-2-carboxilato-3-carboxaldehído (Ejemplo 40, 6.0 g, 15.9 mmol) en pH 3.5 amortiguador de fosfato (48 mL) y t-butanol (90 mL) se añadió 2-metil-2-buteno (30 ml) y clorato de sodio (2.1 g, 1.5 eq.). La reacción se agitó a temperatura sala por 16 horas y luego fue extraída con diclorometano (3x200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, fueron secados sobre sulfato de magnesio anhídro, y concentrados *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel produjo el producto deseado en forma de un sólido blanco. El producto tenía ^{1}H NMR (300 MH$_Z$, dmso-D$_6$) 8.03 (d, 1H), 7.5-7.65 (m, 4 H), 7.2-7.39 (m, 3H), 5.61 (s, 2 H), 4.26 (q, 2 H), 1.15 (t, 3 H).

Ejemplo 189

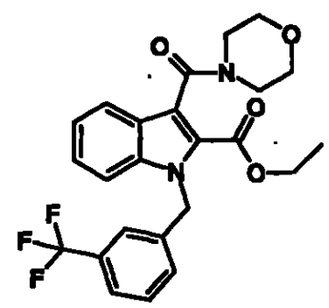
Etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carbonil cloruro



Acido etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carboxílico (Ejemplo **187**, 100 mg, 0.25 mmol) se tomo en diclorometano (10 mL) con una cantidad catalítica de DMF, y la mezcla se enfrió (0° C). Se añadió cloruro de oxalilo (0.044 ml, 2 eq.), y la reacción se agitó por 1 hora. La mezcla se concentró *in vacuo* y se utilizó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 191

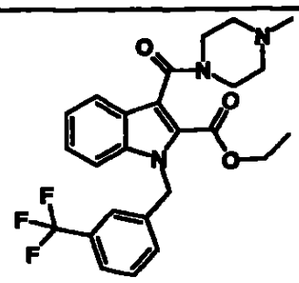
Acido de etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carboxílico, morfo-lina amida



Etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carbonil cloruro (Ejemplo **189**, 0.16 g, 0.4 mmol) se tomó en exceso de morfolina (0.3 mL) a temperatura de sala. La reacción se agitó por 72 horas, se enfrió rápidamente con agua, y fue extraída con eter dietílico (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sólido y se purificaron mediante

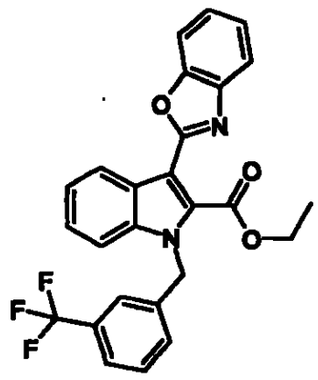
cromatografía instantánea para producir 0.268 mg (91%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-D_6) δ 7.42-7.75 (m, 5 H), 7.4 (t, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H), 3.0-3.08 (amplio m, 8 H), 1.1 (t, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 191:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
192		86			

Ejemplo 193

Etil-3-benzoxazol-2-yl-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato

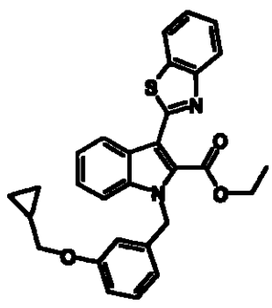


Etil-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato-3-carbonil cloruro (Ejemplo 189) se preparó de conformidad con el ácido correspondiente anterior (600 mg, 1.53 mmol.) el material crudo se tomó en diclorometano (50 ml) y se enfrió a 0° C. Se añadió trietilamina (0.85 ml, 4 eq.), seguido por 2-aminofenol (0.5 g, 3 eq.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de sala.

La mezcla se enfrió rápidamente con 1N HCl, y las capas orgánicas se separaron y concentraron *in vacuo*. El intermediario crudo se tomó en tolueno (20 ml) con ácido p-toluenosulfónico (0.73 g) y se calentó para reflujo por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura de sala, se enfrió rápidamente con agua, y fue extraída con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se purificaron mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel para obtener el producto deseado (260 gm, 37%). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-D_6) δ 8.3 (d, 1 H), 7.35-7.9 (m, 11 H) 5.81 (s, 2 H), 4.37 (q, 2 H), 1.16. (t, 3 H) espectroscopia de masas produjo MH^+=437.2 (masa exacta calculada para $C_{24}H_{15}F_3N_2O_3$ = 436.1).; la espectroscopia de masa arrojó MH^+ = 437.2 (masa exacta calc'do para $C_{24}H_{15}F_3N_2O_3$ = 436.1).

Ejemplo 194

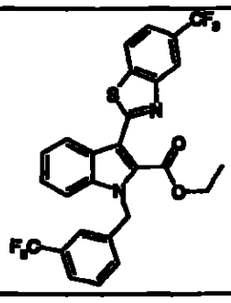
Etil-3-benztiazol-2-yl-1-(3-ciclopropilmetoxibencil) -1H-indol-2-carboxilato



Etil-3-benztiazol-2-yl-1-(3-ciclopropilmetoxibencil) -1H-indol-2-carboxaldehído (Ejemplo 41, 0.42 g, 1.1 mmol) se tomó en EtOH (30 ml) a temperatura de sala. Se añadió 2-aminotiofenol (0.15 g, 1.05 eq.), seguido de HCl concentrado (0.5 mL) y la mezcla de reacción se calentó para reflujo por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura de sala, se enfrió rápidamente con agua y fue extraída con eter dietílico (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron *in vacuo* para

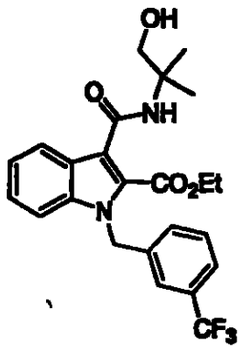
proporcionar el producto deseado (0.38 g 71%) el cual se llevó a la etapa de hidrólisis sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 194:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf	mp [°C]
195		crudo			

Ejemplo 196

Etil 3-{[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]carbonil}-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato

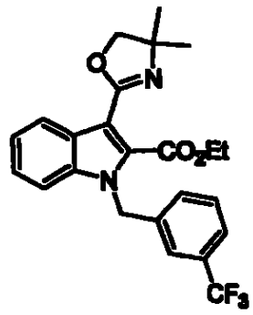


A una solución a 0° C del Ejemplo **189** (545 mg, 1.28 mmol) en diclorometano (8 mL) se añadió 2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamina (285 mg, 3.2 mmol). Se añadió trietilamino (0.7 mL, 5.12 mmol) en una porción. La mezcla se agitó por 15 minutos y luego se dejó calentar a rt durante 20 minutos. La reacción se enfrió rápidamente con 1N HCl y la mezcla resultante se lavó con 1

N HCl (2X). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y filtró a través de un tapón corto de sílica gel (elución con 8:92 metanol:diclorometano). La concentración del filtrado produjo 440 mg (74%) del Ejemplo **196**. LRMS (+esi) obs'do: 463.1; calc'do 462.2.

Ejemplo 197

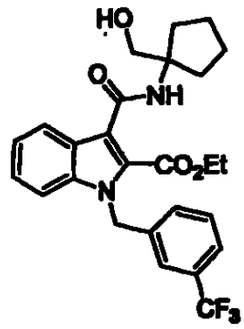
Etil 3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-yl)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato



Una solución del Ejemplo **196** (440 mg, 0.95 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (170 mg, 0.89 mmol) en tolueno (6 mL) se sometieron a reflujo por 1.5 h. La mezcla se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material sobrante se purificó mediante cromatografía instantánea (sílica gel, 10:90 metanol:diclorometano) para proporcionar 100 mg (24%) del Ejemplo **197**, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Rf=0.95 (1/9 metanol/diclorometano); LRMS (+esi) obs'do: 445.2; calc'do 444.2

Ejemplo 198

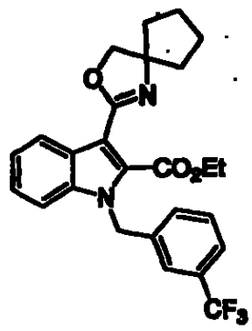
Etil 3-({[1(hidroximetil)ciclopentil]amino}carbonil)-1-[3-(trifluorometil)bencil)-1H-indole-2-carboxilato



A una solución a 0° C del cloruro de ácido del Ejemplo 189 (434 mg, 1.02 mmol) en diclorometano (7 mL) se añadió cicloleucinol (295 mg, 2.55 mmol). Se añadió trietilamino (0.57 mL, 4.08 mmol) en una porción. La mezcla se agitó por 1 h y luego se dejó calentar a temperatura de sala por 40 minutos. La reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se lavó con 1N HCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para producir 498 mg del Ejemplo **198** el cual se utilizó sin purificación adicional. LRMS (+esi) obs'do: 489.1; calc'do 488.2.

Ejemplo 199

Etil 3-(3-oxa-1-azaespiro[4,4]non-1-en-2-yl)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato



Una solución del Ejemplo **198** (498 mg, 1.02 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (210 mg, 1.1 mmol) en tolueno (7 mL) se sometió a reflujo por 2 h. La mezcla se enfrió y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. La cromatografía instantánea (5:95 metanol:diclorometano) proporcionó el Ejemplo **199** impuro. Rf=0.96 (6/94 metanol/diclorometano); LRMS (+esi) obs'do: 471.2; calc'do 470.2.

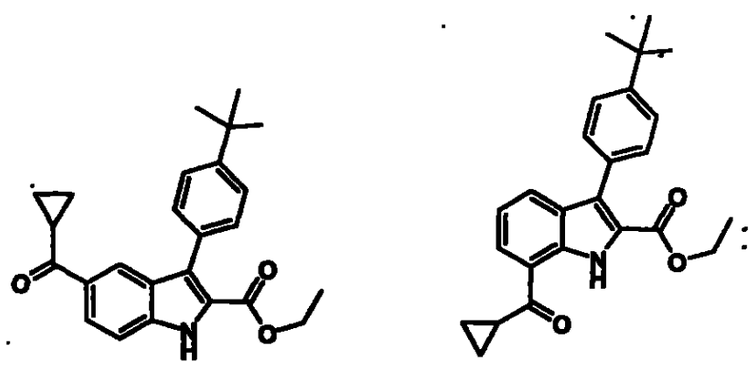
Ejemplo 200 y 201

Etil 3-(4-t-butilfenil)-5-(ciclopropil)carbonil-1H-indol-2-carboxilato

Ejemplo 200 y

Etil 3-(4-t-butilfenil)-7-(ciclopropil)carbonil-1H-indol-2-carboxilato

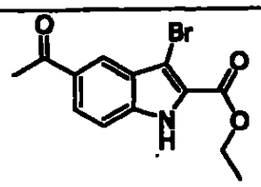
(Ejemplo 201)



Cloruro de aluminio (4.07 g, 1.5 eq.) se suspendió en diclorometano (70 mL) y se enfrió a 0° C. Se añadió lentamente cloruro de ciclopropil carbonilo

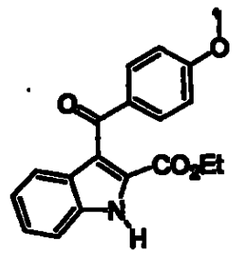
(3.2 g, 1.5 eq.) y la mezcla se agitó por 15 minutos. Una solución de etil 3-(4-t-butilfenil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **224**, 5.16 g, 20.4 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió por goteo. La reacción se dejó calentar a temperatura de sal,y luego se calentó para reflujo por 24 horas, se enfrió a teperatura cuarto, se enfrió rápidamente con agua y se diluyó con eter dietílico . Las capas orgánicas se lavaron con agua y 1N CHl y se secaron sobre sulfato sódico, luego se purificaron mediante cromatografía instantánea sobre sílica para producir 5.25 g del Ejemplo **200** 5-acilado, el cual tenía ^{1}H NMR (300 MH_Z, $CDCl_3$) 9.35 (bs, 1H), 8.4 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H) 7.45 (m, 5 H), 4.35 (q, 2 H9), 2.72 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H), 0.9-1.4 (m, 9 H) y 1.27 g del Ejemplo 201 7-acilado, el cual tenía: ^{1}H NMR (300 MH_Z, $CDCl_3$) 10.9 (bs, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.45 (m, 5 H), 4.35 (q, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 1.4 (s, 9 H9), 1.1-1.4 (m, 9 H).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **200**:

Ex. No.	Estructura	Rend [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
202		25		0.25 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ejemplo 203

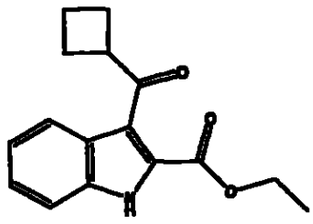
Etil 3-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-2-carboxilato (53354-02)



Una suspensión/solución a 0° C de $AlCl_3$ (693 g, 5.2 mmol) y cloruro de ácido 4-metoxibencilo (887 mg, 5.2 mmol) en 1,2 diclorometano (10 mL) se agitó por 5 min. Se añadió por goteo una solución de indol (0.5 gm, 2.6 mmol) en 1,2-diclorometano (10 mL) y al completar la mezcla se calentó para reflujo por 1 h. La mezcla se enfrió y se echó en hielo. La capa aq. fue extraida con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con Na_2CO_3, se secaron y concentraron. La purificación del aceite sobrante mediante cromatografía instantánea (sílica gel, elución con 5:5 acetato de etilo:hexano) proporcionó 481 mg (57%) del Ejemplo **203.** Rf= 0.48 (1/1 hexano/acetato de etilo); LRMS (+esi) obs'do: 324.1; calc'd 323.1

Ejemplo 204

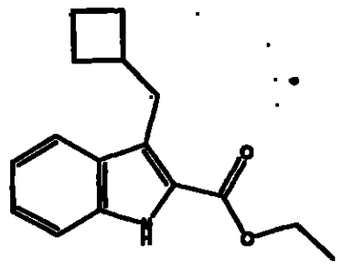
Etil 3-(ciclobutil carbonil)indol-2-carboxilato



Un frasco de reacción de 50 mL y una barra de agitación se cargó con 0.563 g de $FeCl_3$ (5.28 mmoles) seguido por la adición de 10 ml de diclorometano. La solución heterogénea se enfrió a 0° C seguido por la adición de una solución de 10 mL de diclorometano de etil indol-2-carboxilato (0.5 g, 2.64 mmoles). Los contenidos se mantuvieron a 0 C por 0.5 horas y luego se echaron en 30 mL de agua helada y se neutralizaron con solución saturada $NaHCO_3$. Los contenidos fueron extraidos con 3 x 20 Ml de diclorometano y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *in vacuo* para producir 0.71 g (99.0%) de un sólido blanco (Rf-0.10 en 10% acetato de etilo/hexano). El producto tenía: ^1H NMR (300 MHz, acetona-D_6); δ 11.4 Hz (s, 1H), 7.93 Hz (dd, 1H), 7.54 Hz (dt, 1H), 7.34 Hz (td, 1H), 7.20 Hz (td, 1H), 4.43 Hz (q, 2H), 2.32 Hz (m, 1H), 2.17 Hz (m, 4H), 1.97 Hz (m, 2H), 1.40 Hz (t, 3H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ de 272.2 (masa calc'da para $C_{16}H_{17}NO_3$ de 271.31).

Ejemplo 205

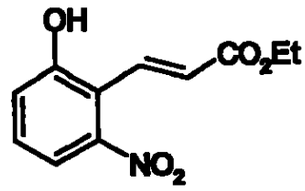
Etil 3-(ciclobutilmetil)indol-2-carboxilato



Un matraz de 50 mL de base redonda y una barra de agitación se cargó con etil-3-(ciclobutilcarbonil)indol-2-carboxilato (Ejemplo **204**, 0.81 g, 3.0 mmol) seguido por la adición de TFA (5.6 mL). El contenido se agitó y se enfrió a 0° C seguido por la adición por goteo de trietilsilano (1.56 mL, 9.8 mmol) mediante jeringa. Los contenidos de la reacción se mantuvieron a 0° C por 20 minutos luego se calentaron para reflujo por 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura de sala seguido por la adición de agua (20 mL) moliendo un sólido. El sólido se filtró y se lavó 3 x 20 mL de agua y se secó con aire proporcionando 0.76 g (99.0 % de rendimiento) de un sólido blanco. El producto tenía ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6); 10.5 Hz (s, 1H), 7.71 Hz (dd, 1H), 7.46 Hz (dt, 1H), 7.26 Hz (td, 1H), 7.08 Hz (td, 1H), 4.37 Hz (q, 2H), 3.24 Hz (d, 2H), 2.74 Hz (m, 1H), 1.93 Hz (m, 2H), 1.80 Hz (m, 4H), 1.39 Hz (t, 3H) la espectroscopia de masa produjo M^- de 256.5 (masa calc'da para $C_{16}H_{19}NO_2$ de 257.33).

Ejemplo 206

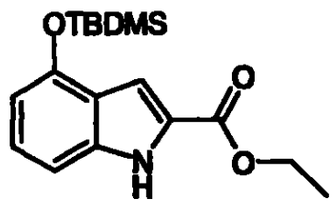
Etil (2E)-3-(2-hidroxi-6-nitrofenil)prop-2-enoato



Un recipiente de pared gruesa se cargó con 2-bromo-3-nitrofenol (1.16 g, 5.32 mmol), acrilato de etilo (666 mg, 0.72 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfino (65 mg, 0.21 mmol), acetato de paladio (12 mg, 0.05 mmol) y trietilamina (10 mL). Luego, se selló el recipiente y la mezcla resultante se calentó a 100° C durante la noche. En la mañana, el recipiente se enfrió a rt y la mezcla se echó en agua. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó con cromatografía instantánea con sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (2/1) como eluyente para proporcionar etil (2E)-3-(2-hidroxi-6-nitrofenil)prop-2-enoato (883 mg, 70%): R_f 0.16 (3/1 hexano/acetato de etilo; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.6 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 6.71 (dd, *J* = 16.1, 0.8 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

Ejemplo 207

Etil 4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)indol-2-carboxilato

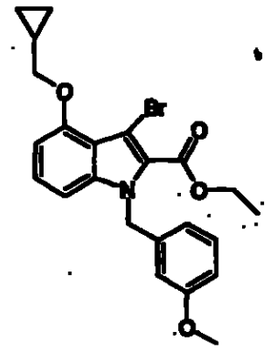


Un matraz de base redonda a rt se cargó con etil (2E)-3-(2-hidroxi-6-nitrofenil)prop-2-enoato (Ejemplo **206**, 260 mg, 1.10 mmol), *N,N*-dimetilformamida (2 mL), cloruro de *t*-butildimetilsililo (198 mg, 1.32 mmol), e

imidazol (150 mg, 2.20 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación por 2 horas antes de añadir ácido clorhídrico y la mezcla fue extraída eter dietílico (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo concentrado se utilizó sin purificación adicional. Se mezcló con fosfito de trietilo (920 mg, 5.50 mmol) y se calentó a 170° C por 3 horas antes de enfriarlo a rt y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo concentrado se purificó con cromatografía instantánea de sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (3/1) como el eluyente para proporcionar etil 4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)indol-2-carboxilato en forma de un sólido blanco (224 mg, 64%): R_f 0.57 (3/1 hexano/acetato de etilo): %): MS (MH^+) calc'do para $C_{17}H_{28}NO_3Si$ 320.2, encontrado 320.2: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 6.99-7.15 (m, 3H), 6.47 (dd, *J* = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

Ejemplo 208

Etil 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato

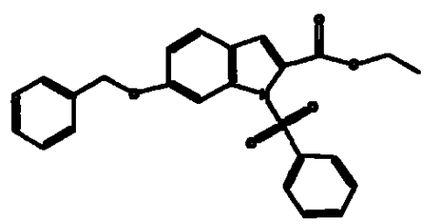


Un matraz de base redonda a rt se cargó con etil 4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)indol-2-carboxilato (Ejemplo 18, 100 mg, 0.19 mmol), fluoruro de tetrabutil-amonio (1M en tetrahidrofurano, 0.29 mL, 0.29 mmol), cedazos de

molécula (3A, 30 mg) y tetrahidrofurano (1 mL). Después de 0.5 horas a rt, bromuro de ciclopropilmetilo (52 mg, 0.04 mL, 0.38 mol) se añadió a la mezcla de reacción. Después de 2 horas a rt, la mezcla se diluyó con agua y fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo concentrado se purificó con cromatografía instantánea de sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (3/1) como eluyente para producir etil 3-bromo-4-(ciclopropilmetoxi)-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxilato (90 mg, 100%). El producto se utilizó sin purificación adicional: MS (MH^+) calc'do para $C_{23}H_{25}BrNO_4$ 458.1, encontrado 458.5; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.17-7.30 (m, 3H), 6.82 (dd, *J*= 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 6.59-6.61 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.6 Hz), 5.72 (s, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.85-0.95 (m, 1H), 0.59-0.66 (m, 2H), 0.45-0.50 (m, 2H).

Ejemplo 209

Etil 6-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)indol-2-carboxilato

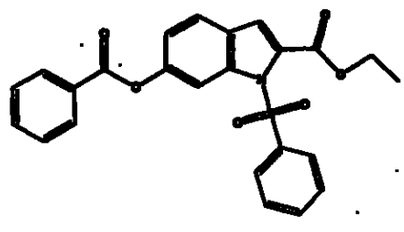


Un matraz seco de 100 ml de base redonda y una barra de agitación anexa a una septa y purgada con argón se cargó con 7.5 mL de tetrahidrofurano y 0.33 g (3.25 mmol) de diisopropilamina luego se enfrió a –78° C. La solución enfriada de la amina n-BuLi (2.6 M hexano, 1.20 mL, 3.1 mmol) se añadió por goteo mediante jeringa y luego se dejó agitar por 20 minutos a –

78° C. En este momento, se añadió una solución de 7.5 mL de tetrahidrofurano de 6-(fenilmetoxi)-1-(fenilsulfonil)indol (Ejemplo **57**, 1.06 g, 2.95 mmol) a la solución LDA mediante cánula por un período de 10-15 minutos. La solución amarilla se mantuvo a –78° C por 1 hora luego se calentó a 0° C por ½ hora seguido por enfriamiento a –78° C. Una vez enfriada a –78° C se añadió rápidamente 0.96 g de cloroformato de etilo (8.85 mmol) mediante una jeringa. Una vez se completó la adición, los contenidos se calentaron a temperatura de sala y se agitó por ½ hora luego se enfrió rápidamente con 20 mL de agua luego fue extraída con 3x20mL de acetato de etilo. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 después se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de SiO_2 para producir 0.85 g (rendimiento67%) de un sólido blanco. El producto tenía un Rf de 0.15 10% acetato de etilo/hexano; ^1H NMR (300 MHz, Acetona-D_6); 7.90 Hz, (d, 2H), 7.66 Hz, (m, 2H), 7.54 Hz, (m, 4H), 7.40 Hz, (m, 2H), 7.21 Hz, (s, 1H), 7.03 Hz, (dd, 1H), 5.27 Hz, (s, 2H), 4.32 Hz, (q, 2H), 1.32 Hz, (t, 3H).

Ejemplo 210

Etil 6-(benziloxi)-1-(fenilsulfonil)indol carboxilato (dpd-53586-87)

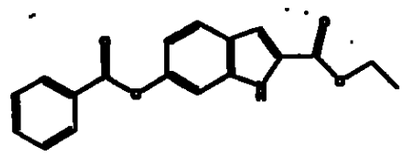


Un matraz seco de 100 ml de base redonda, una barra de agitación y purgada con argón se cargó con 5.10 g de etil 6-hidroxi-1-(fenilsulfonil)indol-2-carboxilato (Ejemplo **123**, 15 mmol) seguido por la adición de 30 mL de tetrahidrofurano anhidro y fue enfriado a 0° C. Se añadió a la solución con agitación rápida mediante jeringa 15.2 g de trietilamina (150 mmol) seguido por

la adición lenta de 3.15g de cloruro de benzoilo (22.4 mmol) mediante jeringa mientras se mantenía la solución a 0° C. La reacción se calentó a rt y se agitó por una hora adicional. La reacción se enfrió rápidamente con 15 mL de 3N HCl luego fue extraída con 3x50 mL de acetato de etilo y se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró *in vacuo.* El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna para producir 4.7 g (rendimiento 70.1%) de un sólido blanco. El producto tenía un Rf de 0.33 20% de acetato de etilo/hexano; ^1H NMR (300 MHz, Acetona-D_6); 8.22 Hz, (d, 2H), 8.11 Hz, (m, 3H), 7.73 Hz, (m, 3H), 7.62 Hz, (t, 4H), 7.34 Hz, (s, 1H), 7.29 Hz, (dd, 1H).

Ejemplo 211

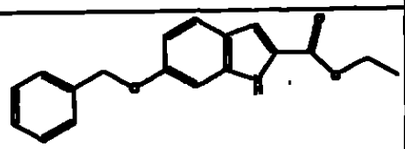
Etil 6-(benzoiloxi)indol-2-carboxilato



Un 100 mL seco y una barra de agitación se cargó con 4.70 g de etil 6-(benzoiloxi)-1-(fenilsulfonil)indol carboxilato (Ejemplo 210) y se disolvió en 12. ML de tetrahidrofurano anhidro luego se enfrió 0° C. A esta solución de agitación rápida se añadió 35.0 mL 1.0 M de solución de tetrahidrofurano de potasio tert-butoxida por goteo mediante jeringa. Al completar la adición, los contenidos se calentaron a temperatura de sal y se agitaron por ½ hora adicional, luego se enfriaron rápidamente con 10 mL de solución de 3N CHl mediante adición de 30 mL de agua. La reacción fue extraída con 3x50 mL de acetato de etilo luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo.* El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna para producir 3.28 g (rendimiento 99.0%) de un sólido color hueso. El producto tenía un Rf de 0.42 20% acetato de etilo/hexano; ^1H NMR (300 MHz, Acetona-D_6); 8.80 Hz, (s, 1H), 8.02 Hz, (dd, 1H), 7.95 Hz, (dd, 1H), 7.68 Hz, (dd, 1H), 7.58 Hz, (m,

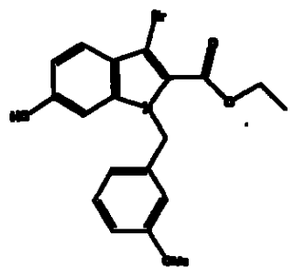
2H), 7.46 Hz, (d, 2H), 7.21 Hz, (d, 1H), 6.87 Hz, (dd, 1H), 4.31 Hz (q, 2H), 1.31 Hz (t, 3H).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **211:**

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
212		28		0.41 (Hexano/ acetato de etilo 4:1)	

Ejemplo 213

Etil 3-bromo-6-hidroxi-1-(4-metoxibencil)indol-2-carboxilato



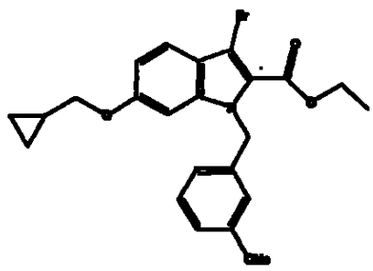
Una solución de 0.5 mL de etanol/0.5 mL de HF de 44 mg etil 6-(benzoiloxi)-1-(4-metoxibencil)indol-2-carboxilato (Ejemplo **20,** 0.1 mmol) se enfrió a 0° C en un matraz de base redonda y barra de agitación. A esta solución en agitación se añadió 0.3 mL de NaOEt 1.0 M en etanol por goteo. Los contenidos luego fueron llevados a reflujo y se mantuvieron por 2 horas. Los contenidos luego fueron enfriados a temperatura de sala y se enfriaron rápidamente con agua luego se acificaron con 1 N HCl. Los contenidos de

244
205

reacción fueron extraídos con 3x5 mL de acetato de etilo, se secaron con Na_2SO_4 para producir 0.42 mg (rendimiento de 95%) de un sólido color hueso. El producto tenía un Rf de 0.17 20% de acetato de etilo/hexano; ^1H NMR (300 MHz, Acetona-D_6); 8.68 Hz, (s, 1H), 7.47 Hz, (dd, 1H), 7.19 Hz, (t, 1H), 6.87 Hz, (m, 2H), 6.79 Hz, (dd, 1H), 6.67 Hz, (s, 1H), 6.62 Hz, (dt, 1H), 5.76 Hz, (s, 2H), 4.35 Hz (q, 2H), 3.40 Hz (s, 3H), 1.37 Hz (t, 3H).

Ejemplo 214

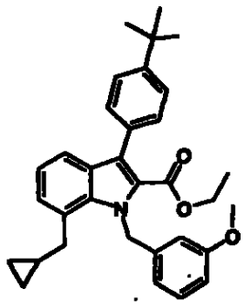
Etil 3-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-1-(3-metoxibencil)indol-2-carboxilato



Un matraz de 50 mL de base redonda y una barra de agitación se cargó con 3.0 mg de NaH (0.12 mmol) seguido por la adición de 0.2 mL de DMF y se enfrió a 0° C. A la solución heterogénea se añadió una solución de DMF de 0.3 ml 42 mg de etil 3-bromo-6-hidroxi-1-(4-metoxibencil)indol-2-carboxilato (Ejemplo **213**, 0.1 mmol). La solución se mantuvo a 0° C por 20 minutos después de lo cual se añadió ciclopropano de bromometilo mediante jeringa y los contenidos de la reacción se calentaron a rt y se agitaron durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente con agua luego se acidificó seguido de la extracción con acetato de etilo y la concentración *in vacuo* para producir 30.0 mg (rendimiento 61.05) de un sólido color hueso. El producto tenía un Rf de 0.58 20% acetato de etilo/hexano; la espectroscopia de masa produjo M^+ de 459.6 (masa calc'da para $C_{23}H_{24}BrNO_4$ = 458.34).

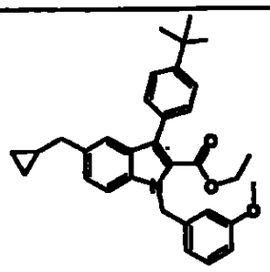
Ejemplo 215

Etil-3-(4-t-butilfenil)-7-ciclopropilmetil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato



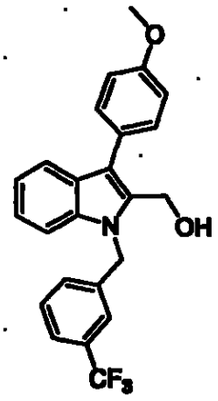
Se suspendió cloruro de aluminio (0.24 g, 2 eq.) en diclorometano (20 mL) y se enfrió a 0° C. Se añadió lentamente complejo de borano-t-butilamina (0.14 g, 1.8 eq.) y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se añadió una solución de etil-3-(4-t-butilfenil)-7-(ciclopropil)carbonil-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **201**, 0.405 g 0.9 mmol) en diclorometano (5 mL), y la reacción se agitó por dos horas. La mezcla se enfrió rápidamente con agua y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con 1N HCl y bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, luego se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica para producir 0.26 g (62%). El producto deseado tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); 7.21-7.4 (m, 5 H), 7.11 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.95 (t, 1 H), 6.59 (d, 1H), 6.35 (m, 2 H); 5.9 (s, 2 H), 3.9 (q, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.75 (d, 2 H), 1.26 (s, 9 H), 0.85 (t, 3H), 0.4 (m, 2 H), 0.02 (m, 2H).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **215**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf	mp [°C]
216		crudo			

Ejemplo 217

(3-(4-Metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-yl)metan-1-ol

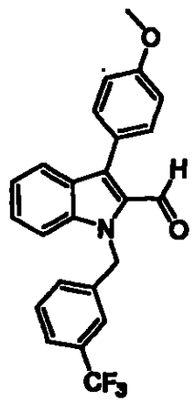


A una solución agitada de etil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-carboxilato, preparada mediante el método descrito en WO 94/14434 (1.20 g, 2.65 mmol) en tetrahidrofurano se añadió a una solución de 2.0 M de LiBH4 en tetrahidrofurano (2.65 mL, 5.29 mmol). La mezcla resultante se calentó por reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió a RT y luego a 0° C. Se añadió una solución de 1.0 M de LiAlH4 en tetrahidrofurano (4 mL, 4mmol) y la reacción se agitó por otras 2 h. La reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de agua, luego 1.0 M HCl en agua. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron

hacia un residuo. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica en un gradiente 2:1 a 1:2 hexano:acetato de etilo produjo 650 mg (60%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.46 (m, 6H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 4H), 5.68 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm; Rf = 0.41 (2:1 hexano:acetato de etilo (v/v)).

Ejemplo 218

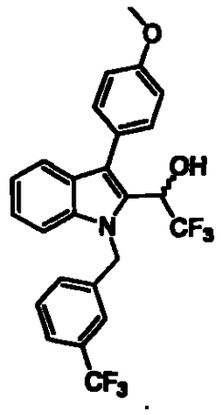
(3-(4-Metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-carbaldehído



A una solución de (3-(4-Metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-yl)metan-1-ol (Ejemplo 217, 600 mg, 1.45 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió Periodinamo Dess-Martin (1.2 g, 2.9 mmol) y la solución amarilla resultante se agitó por 30 minutos a RT. La reacción se enfrió rápidamente mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso (10 mL) y tiosulfato sódico acuoso saturado (10 mL). La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron en un sólido color naranja. El sólido se lavó con Et2O y se recogió mediante filtración para producir 257 mg (45%) de un sólido amarillo pálido. R_f = 0.66 (4:1 hexano: acetato de etilo (v/v)).

Ejemplo 219

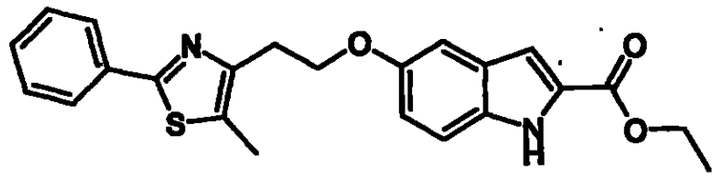
2,2,2,-Trifluoro-1-(3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-yl)metan-1-ol



A una solución de 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-carbaldehído (Ejemplo **218**, 200 mg. 0.49 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 0.5 M de solución de TMSCF3 en tetrahidrofurano (4.9 mL, 2.4 mmol). La solución resultante se enfrió a 0° C y se añadió 1.0 M de solución de TBAF en tetrahidrofurano (0.10 mL, 0.10 mmol). La mezcla se agitó por 10 min a 0° C y luego se dejó calentar a RT y se enfrió rápidamente mediante adición de agua. La mezcla resultante fue extraída con tetrahidrofurano, se absorción en sílica, y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica en 4:1 hexano:acetato de etilo (v/v) para producir 49 mg (21%) de un sólido color naranja. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60-7.26 (m, 6H), 7.22-7.01 (m, 6H), 5.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 480.2 (masa exacta calc'da para C25H19F3NO2 = 479.13).

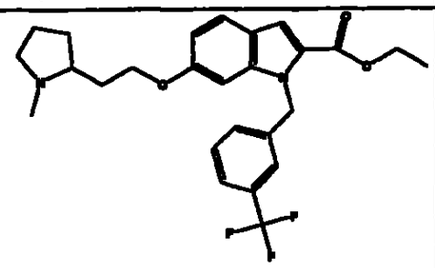
Ejemplo 220

Etil 5-[2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)etoxi]-1H-indol-2-carboxilato



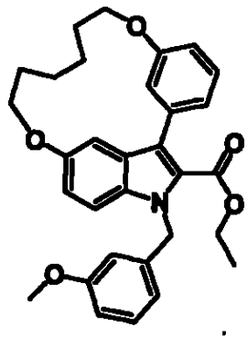
Una solución de etil 5(hidroxi)-1H-indol-2- carboxilato (991 mg, 4.83 mmol) y 2-(5-metil-2-fenil-1,3-tiazol-4-yl)etanol (1.0 g, 4.83 mmol) en tetrahidrofurano (30 + 5 mL enjuague) se añadió a una mezcla agitada de trifenilfosfina (1.3 g, 4.9 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.2 g, 4.9 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La reaccion se agitó por 48 h y luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Esta solución se lavó sucesivamente con agua, 10% ácido clorhídrico, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 25% acetato de etilo/hexano produjo 1.04 g (53%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) □ 10.40-10.55 (br s, 1H), 7.89-7.95 (m, 2 H), 7.38-7.49 (m, 4 H), 7.19 (d, 1 H), 7.06-7.09 (m, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 4.30-4.40 (m, 4 H), 3.20 (t, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.35 (t, 3 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 407.1 (masa exacta calc'da para $C_{23}H_{22}N_2O_3S$ = 406.14).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **220**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+ H^+]	Rf	mp [°C]
221		36	475.3	0.1 (Hexano/ acetato de etilo 7:3)	

Ejemplo 222

Etil 19-aza-19-[(3-metoxifenil)metil]-7,14-dioxatetraciclo-[13.5.2.1<2,6>.0<18,21>]tricosa-1(20), 2,4,6 (23),15(22)16,18(21)-heptaeno-20-carboxilato

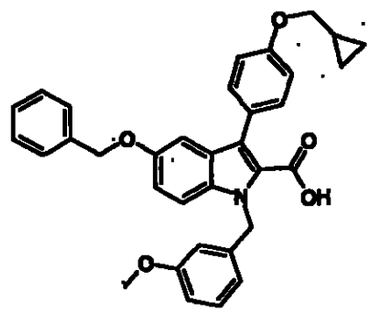


A una solución de etil 5-hidroxi-3-(3-hidroxifenil)-1-[(3-metoxifenil)-metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo **118**, 237 mg, 0.57 mmol) en acetona (20 mL) se añadió carbonato de potasio (200 mg, 1.45 mmol) y 1,6-dibromohexano (0.079 mL, 0.52 mmol). La mezcla resultante se calentó para reflujo por 48 h, se enfrió a RT, se concentró y fue objeto de partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a 25 mg (9%) de un aceite. ; la espectroscopia de

masa produjo MH^+ = 500.2 (masa exacta calc'da para $C_{31}H_{33}NO_5$ = 499.24); TLF R_f = 0.22 (hexano/acetato de etilo 2:1).

Ejemplo 229

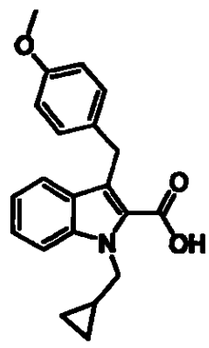
Acido 5-(Benciloxi)-3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-Indol-2-carboxílico



Se añadió 1 M hidróxido sódico acuoso (1 mL) a una solución agitada de etil 5-(benciloxi)-3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **61**, 100 mg. 0.178 mmol) en metanol (1 mL). La reacción se calentó (50° C) y se continuó agitando por 18 h. Después del enfriamiento, la reacción se diluyó en agua (20 mL) y luego la solución se ajustó en pH = 2 utilizando 1 M de ácido clorhídrico. El producto fue extraído con acetato de etilo (3x20 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 50% acetato de etilo/hexano produjo 38.4 mg (40%) del producto deseado en forma de un sólido blanco puro (mp=185-187° C). El producto tenía: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.48 (m, 8 H), 6.89-7.17 (m, 3 H), 6.65-6.78 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 3.84 (d, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 1.25-1.35 (m, 1 H), 0.57-0.67 (m, 2 H), 0.31-0.41 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 534.1 (masa exacta calc'da para $C_{34}H_{31}NO_5$ = 533.22).

Ejemplo 230

Acido 1-(Ciclopropilmetil)-3-[(4-metoxifenil)metil]indol-2-carboxílico

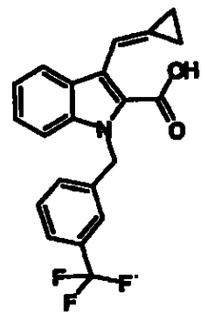


Se añadieron 1.0 M de hidróxido sódico acuoso (4 mL), metanol (2 mL). e hidróxido de potasio (5 comprimidos) a una solución agitada del Ejemplo **42** (181 mg, 0.499 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL). La mezcla resultante se calentó para reflujo por 18 h, se enfrió a RT y se acidificó con 1.0 M ácido clorhídrico. La mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir 122 mg (72%) de un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.53 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 4.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 4H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 336.0 (masa exacta calc'da para $C_{21}H_{21}NO_3$ = 335.15), mp =162-163° C.

Ejemplo 231

Acido 3-(Ciclopropilidenemetil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]

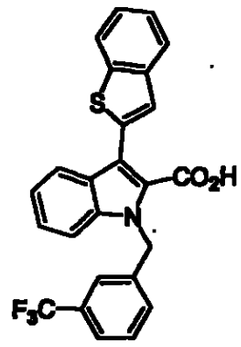
-1H-Indol-2-carboxílico



El compuesto se preparó de etil 3-(ciclopropilidenemetil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **182**) utilizando el método descrito en el Ejemplo 229, salvo que se utilizó 6N solución de hidróxido sódico acuoso con tetrahidrofurano como co-solvente. La cromatografía instantánea del residuo sobre sílica gel utilizando 50% acetato de etilo/hexano produjeron el compuesto título (57%) en forma de un sólido amarillo pálido (mp=148-150° C). El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) δ 11.70 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56-7.46 (m, 4 H), 7.35-7.27 (m, 2 H), 7.19-7.15 (m, 1 H), 5.98 (s, 2H), 1.58-1.53 (m, 2 H), 1.33-1.28 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 372.1 (masa calc'da para $C_{21}H_{16}F_3NO_2$ = 371.11).

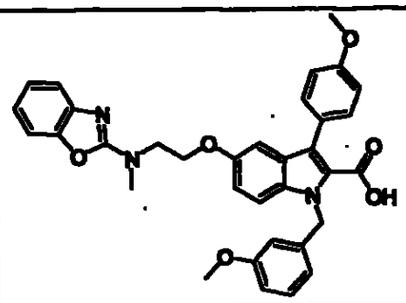
Ejemplo 232

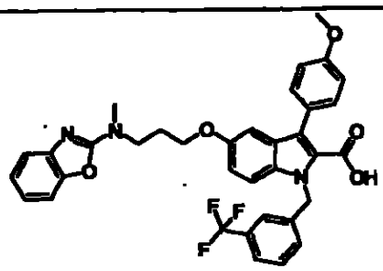
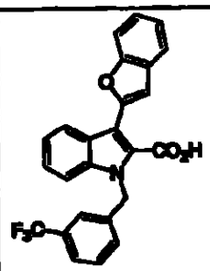
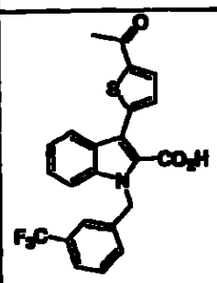
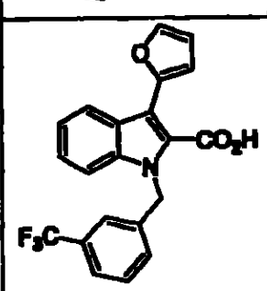
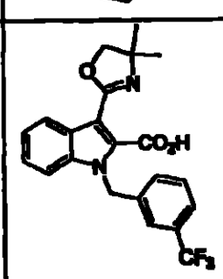
Acido 3-(benxotien-2-yl)-1-[3-(trifluorometil)bencil)-indol-2-carboxílico

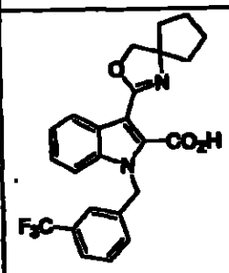
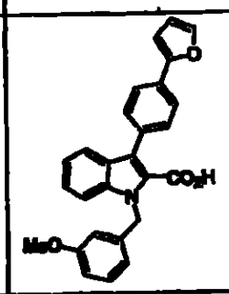
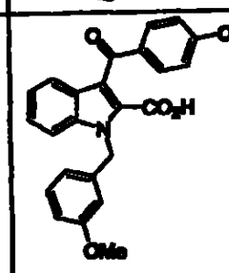
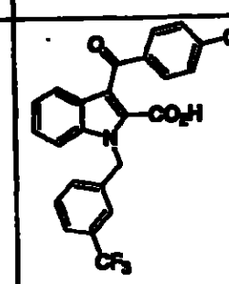
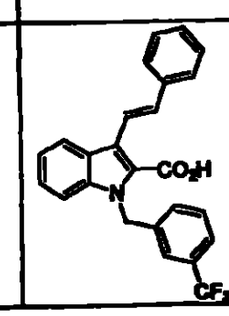


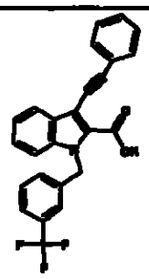
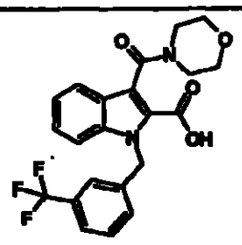
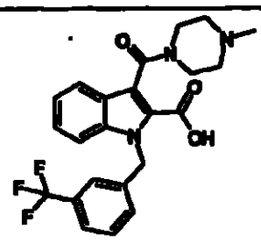
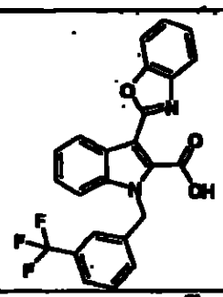
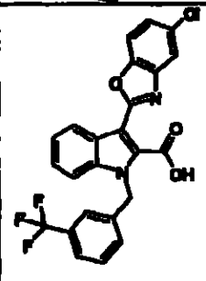
Una mezcla de 3 N hidróxido de potasio aq. (0.85 mL), Ejemplo **62** (100 mg, 0.210 mmol), tetrahidrofurano (0.75 mL) y etanol (0.75 mL) fue reflujada por 2 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con 2 N ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para producir 67 mg (71%) del producto en forma de un sólido blanco. Rf =0.40 (9/1 diclorometano/metanol); LRMS (=esi) obs'do: 452.0 : calc'do 451.1, m.p. 243-246° C.

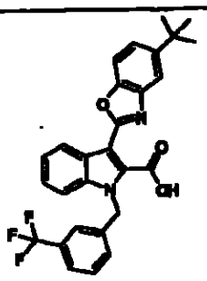
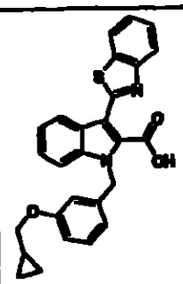
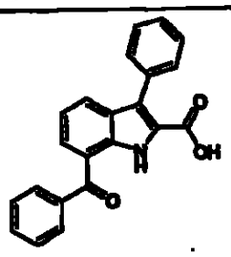
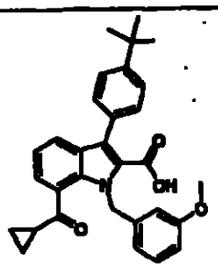
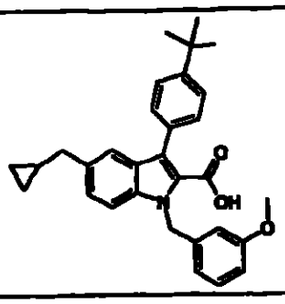
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con los métodos de los Ejemplos **229, 230, 232 o 232:**

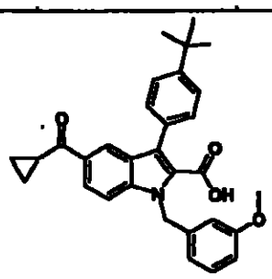
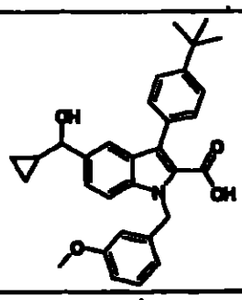
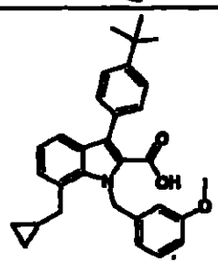
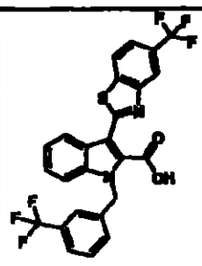
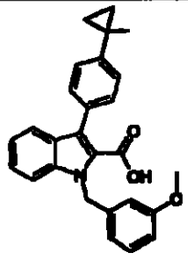
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
233		95	578.2	0.26 (CH_2Cl_2/ metanol 95:5)	

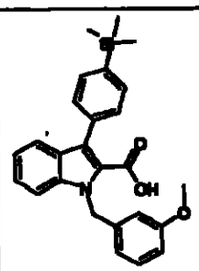
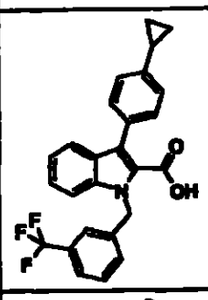
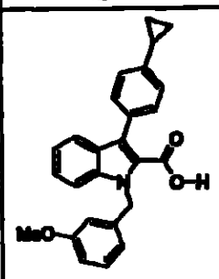
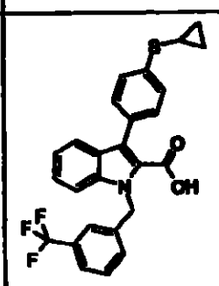
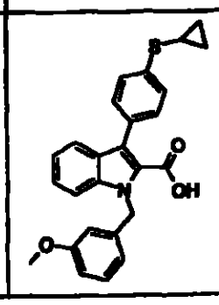
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
234		55	630.3	0.71 (acetato de etilo)	
235		33	436.0	0.39 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	211 – 214
236		76	444.1	0.22 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	212 – 214
237		81	386.1	0.34 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	172 – 173
238		20 (2 pasos)	417.2	0.32 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	

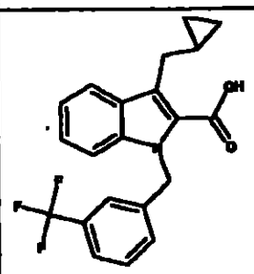
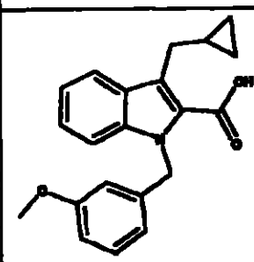
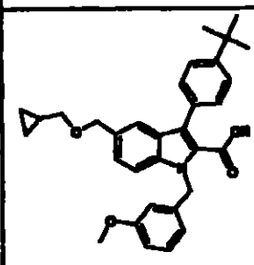
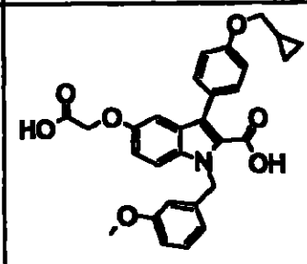
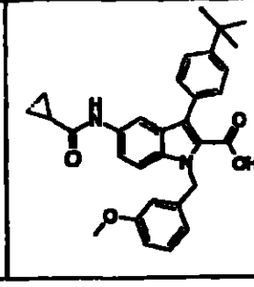
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf (TLC)	mp [°C]
239		7 (3 pasos)	443.2	0.38 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	
240		57	424.1	0.20 CH_2Cl_2/ metanol 95:5)	190 – 192
241		65	416.1	0.24 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	68 - 69
242		77	454.0	0.29 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	215 - 216
243		2	420.4 (-FIMS)	0.42 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	183 - 185

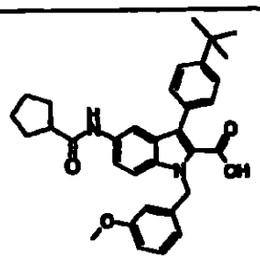
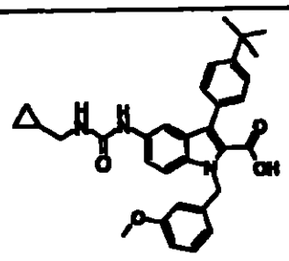
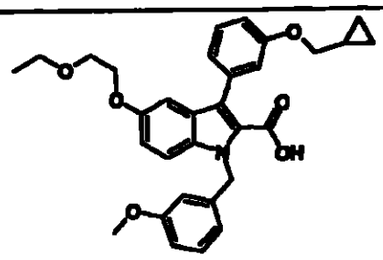
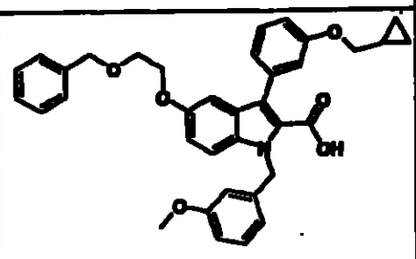
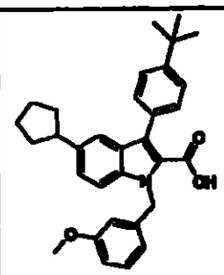
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
244		47	419 (M+)	0.39 (CH_2Cl_2/ metanol 9:1)	165 - 167
245		28			
246		11	446		
247		54	437		
248		32	471		

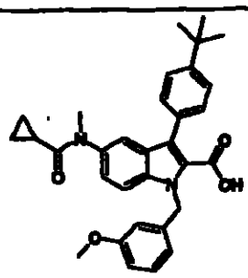
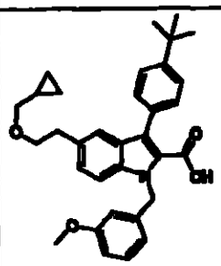
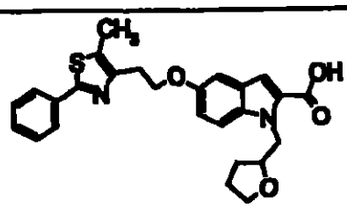
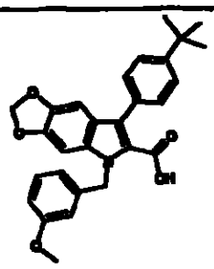
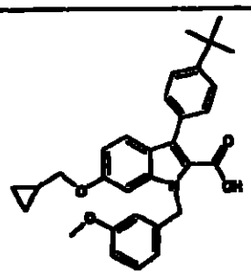
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf (TLC)	mp [°C]
249		48	493		
250		34	n.d.		
251		72	342		
252		79			
253		93			

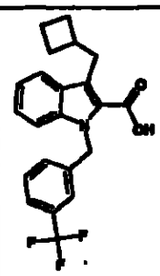
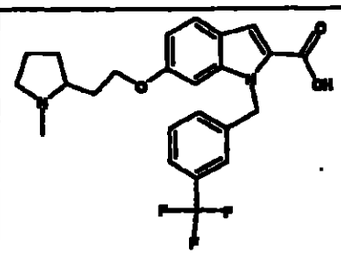
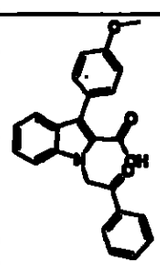
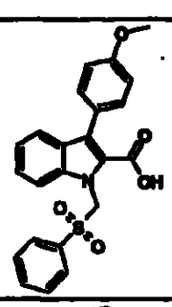
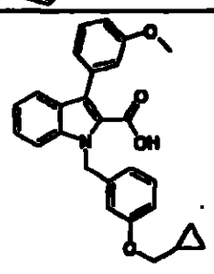
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
254		88			
255		19			
256		51			
257		23	521		
258		25	412		

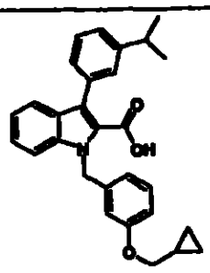
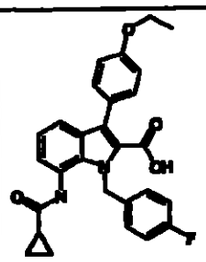
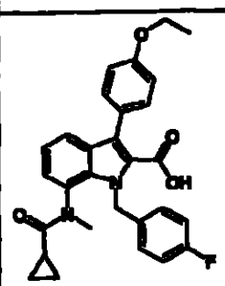
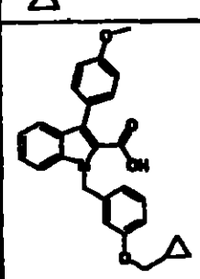
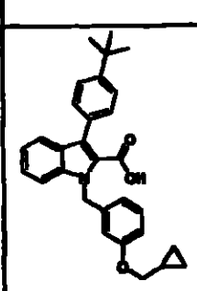
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
259		35	402		
260		90	436		
261		92	398		
262		96	468		
263		93	430		

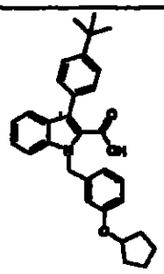
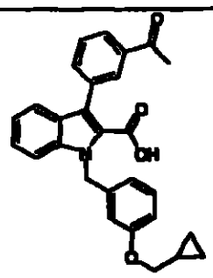
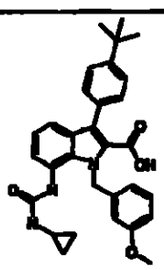
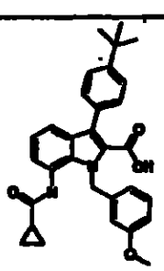
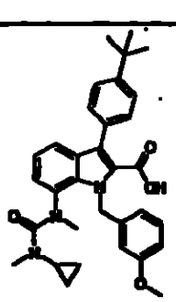
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf (TLC)	mp [°C]
264		65	374.4	0.25 (Hexano / Et_2O 80:20)	174-175
265		70	336.2	0.10. (Hexano/ acetato de etilo 90:10)	165-167
266		69	498.6	0.10 (45:45:10 (Hexano/ acetato de etilo/ metanol)	79 - 80
267		9	502		
268		38	497.3		194-196

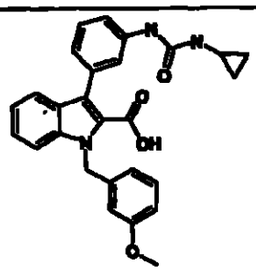
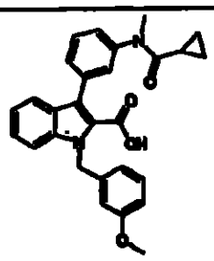
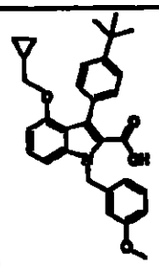
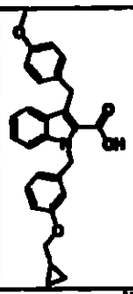
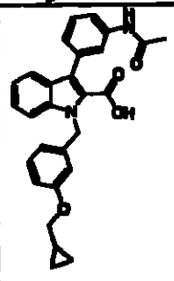
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
269		64	525.3		154-156
270		46	526.3		141-142
271		91	516.2	0.15 (2:1 Hexano/ acetato de etilo)	
272		65	578.2	0.15 (2:1Hexano/ acetato de etilo)	
273		56	482.2		192-193

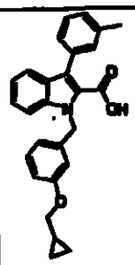
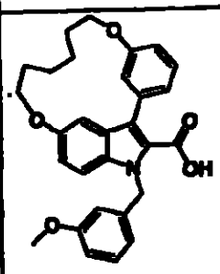
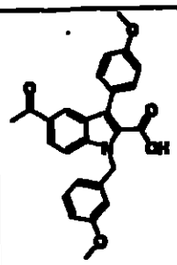
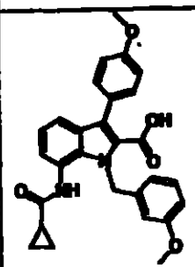
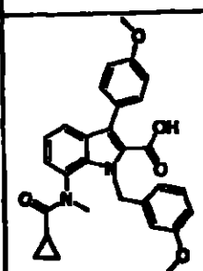
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
274		90	511.3		219-222
275		75	512.2		
276		66	463.2		
277		42	458.1	0.5 (2.5% metanol /CH2Cl2	179.1 179.7
278		99	386.5 [M-H$^+$]		

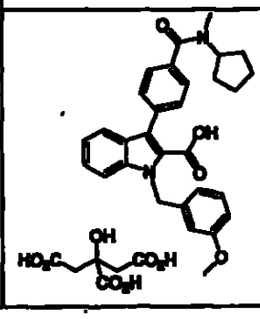
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
279		45	484.2	0.13 (20% acetato de etilo/ Hexano)	
280		44	447.3	0.29 (5% metanol / CH_2Cl_2)	
281		85	386		
282		100			166 - 168
283		59	428		

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
284		78	440		204
285		88	473		250
286		77	487		128
287		76	428		168
288		82	454		120

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
289		70	468		159
290		74	440		103
291		50	512		168 (dec.)
292		95	497		151
293		66	540		112-115 (dec.)

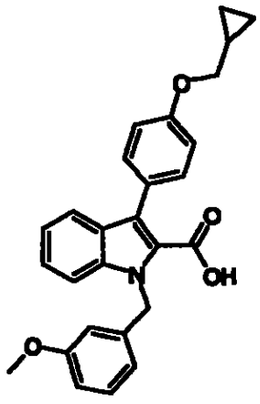
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
294		45	456		110 (dec.)
295		71	455		200
296		75	484		162
297		86	442		168-170
298		20	455.0		122-123

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
299		79	412.1		58-60
300		50	472.2		79-80
301		87	430.2	0.29(acetato de etilo)	190d
302		76	471.0		210d
303		63	485.1		98d

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
304		89	483.3		169d

Ejemplo 305

Acido 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxílico

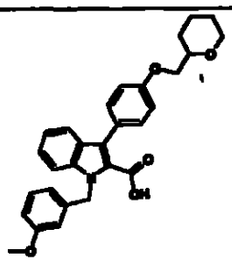
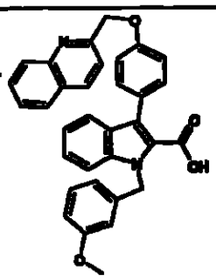
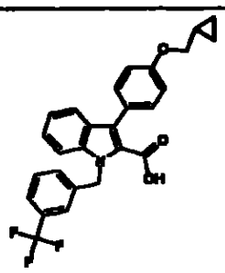


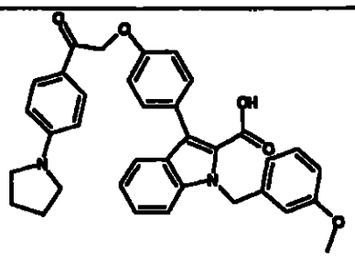
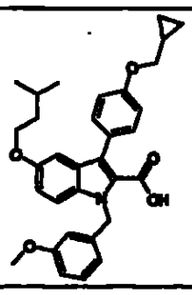
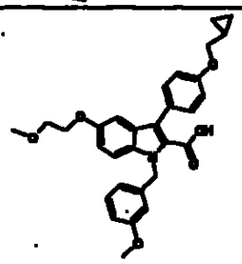
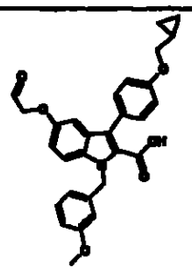
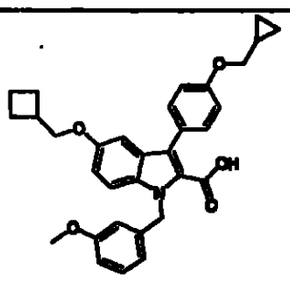
Etil 3-[4-hidroxifenil]-1-(3-metoxibencil)-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo **121**, 21 mg, 0.05 mmol), bromometilciclopropano (14 mg, 0.10 mmol), carbonato de potasio (21 mg, 0.15 mmol), y yoduro de potasio (cantidad catalítica) se calentaron (90° C) en DMF (0.8 mL) por 15 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (2 mL). La mezcla se filtró y luego la cromatografía de capa delgada preparatoria del filtrado (acetato de etilo: hexano =1:3) produjo el intermediario deseado (31%).

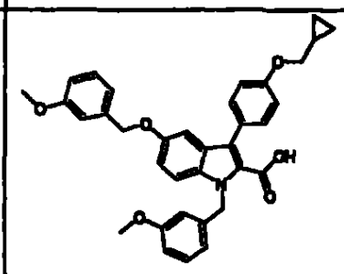
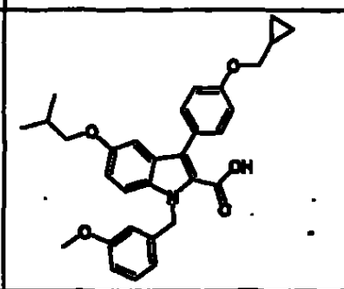
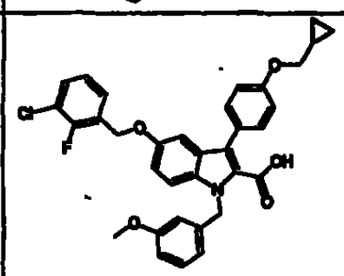
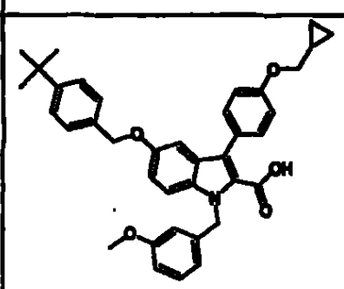
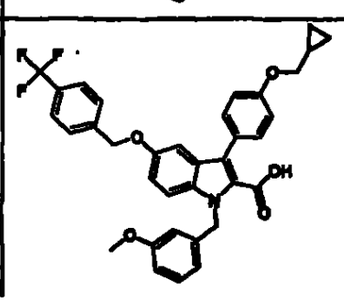
Se añadió etanol (300 µL) al intermediario (7 mg). Se añadió una solución 2 N de hidróxido de potasio en etanol/agua (1:1, 200 µL) y la mezcla

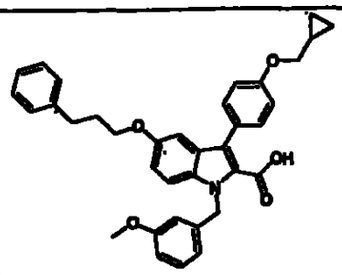
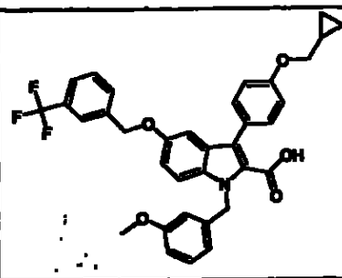
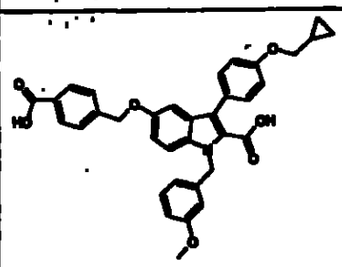
se calentó (60° C) por 2 horas. La mezcla se enfrió a rt y se puso en baño helado. Se añadió 2N ácido clorhídrico (210 µL) y se formó un precipitado blanco. Se removió el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 2 mL de diclorometano. Se filtró la mezcla y luego la cromatografía de capa delgada preparatoria del filtrado (acetato de etilo:metanol = 95:5) produjo 4 mg (61%) del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65-7.60 (m, 12 H), 5.75 (s, 2 H), 3.84 (d, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 1.25 (m, 1 H), 0.65 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H); la espectroscopia de masa (modo ion negativo) produjo $[M-H]^-$ =426.2 (RT = 4.73, masa exacta calc'da para $C_{27}H_{25}NO_4$ = 427.18).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **305**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS $[M+H^+]$	RT (TLC)	mp [°C]
306		31	472.2	4.49	
307		24	515.2	4.14	
308		35	466.0	5.01	

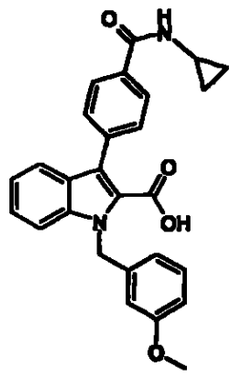
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	RT (TLC)	mp [°C]
310		19	561.2	4.06	
311		35	542.2	4.97	
312		32	500.2	3.40	
313		15	484.2	3.41	
314		41	510.2	3.88	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	RT (TLC)	mp [°C]
315		38	562.2	3.76	
316		32	498.2	3.85	
317		40	584.2	3.90	
318		42	588.3	4.14	
319		37	600.3	3.94	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	RT (TLC)	mp [°C]
320		33	560.2	3.97	
321		34	600.2	3.93	
322		19	576.2	3.29	

Ejemplo 323

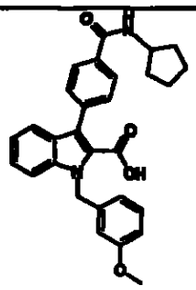
Acido 3-[4-(N-ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-[(3-metoxifenil) Metil]indol-2-carboxílico

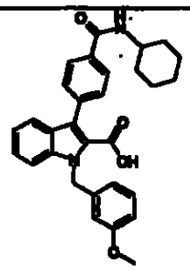
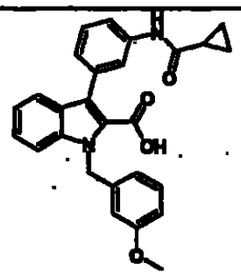
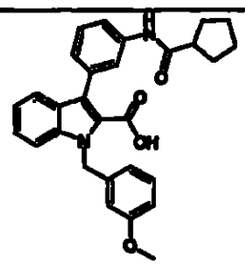
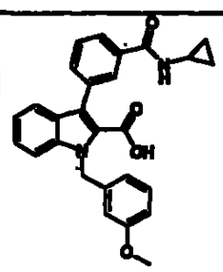
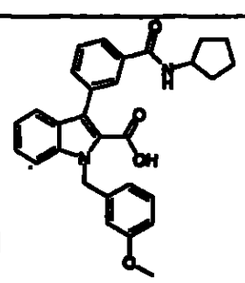


Un matraz de base redonda de 25 mL a rt se cargó con ácido benzóico 4-{2-(etoxicarbonil)-1-[(3-metoxifenil)metil]indole-3-yl} (Ejemplo 98, 270 mg, 0.63 mmol), tetrahidrofurano (2 mL) y una gota de *N,N*-dimetilformamida. Se añadió cloruro de oxalilo (240 mg, 0.16 mL, 1.89 mmol) a la mezcla anterior por

goteo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en tetrahidrofurano (2 mL) y se añadió ciclopropilamina (359 mg, 6.3 mmol). Después de 10 minutos a rt, se añadió hidróxido sódico acuoso (3N) a la mezcla de reacción y se añadió suficiente metanol para hacer la fase uno de la mezcla. La solución resultante se reflujó por 1 hora antes de ser enfriada a rt y acidificada con ácido clorhídrico (1N) y fue extraída con acetato de etil (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido blanco que fue triturado con eter dietílico para producir ácido 3-[4-(N-ciclopropilcarbamoil)fenil]-1-[(3-metoxifenil)metil]indol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco (142 mg, 51%); mp 237° C; MS (electrospray, MH^+) calc'do para $C_{27}H_{25}N_2O_4$ 441, encontrado 441; ^1H NMR (DMSO-d^6) δ 13.1 (br s, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 1H), 0.56 – 0.64 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 323:

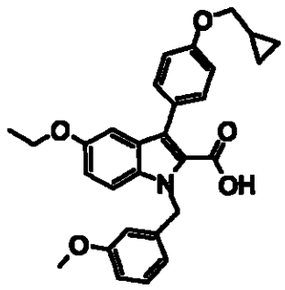
Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
324		82	469		230

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
325		30	483		245
326		41	441		
327		97	469		133 (dec.)
328		86	441		204
329		82	469		108

Ejemplo 330

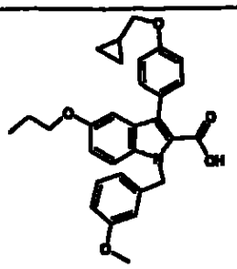
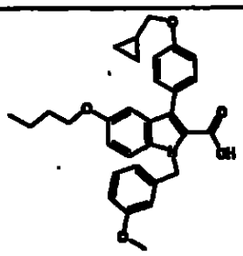
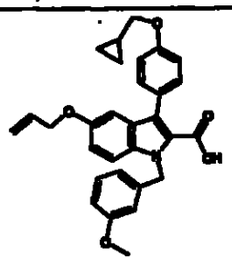
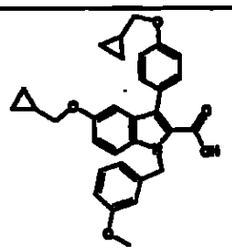
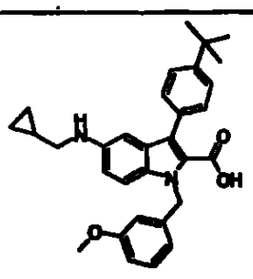
Acido 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-etoxi-1-(3-metoxifenil)

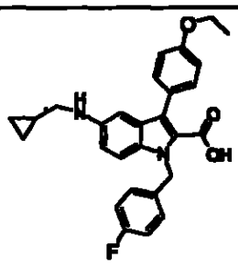
-1H-indol-2-carboxílico



Se añadió agua (5µL) a una suspensión enfriada (0° C) y agitada de potasio *t*-butóxido (90 mg, 0.80 mmol) en eter etílico (5 mL). La suspensión se agitó por 5 min y luego se añadió una solución de etil 3-[4-(ciclopropilmetoxi)fenil]-5-etoxi-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo **144**, 52 mg, 0.10 mmol) en eter etílico (2 + 1 mL enjuague). La mezcla se calentó a rt y se agitó por 16 h. La solución se ajustó a pH = 7 con ácido clorhídrico 1 M y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Esta mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante TLC preparatorio, utilizando 1:1 acetato de etilo/hexano como eluyente, para producir 7.0 mg (14%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ 7.45-7.37 (m, 3 H), 7.18 (t, 1H), 6.99-6.91 (m, 4H), 6.77 (dd, 1 H), 6.70 (m, 2 H), 5.85 (d, 2 H), 3.99-3.86 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 1.36-1.28 (m, 4 H), 0.63– 0.59 (m, 2 H), 0.39-0.37 (m, 2 H).; la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 472.2 (masa calc'da para $C_{29}H_{29}NO_5$ = 471.20).

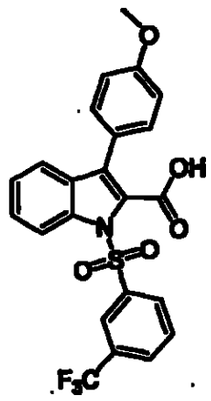
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo **330**:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H⁺]	Rf (tlc)	mp [°C]
331		30	486.2	0.52 (2:1Hexano/ acetato de etilo)	
332		39	500.2	0.52 (2:1Hexano/ acetato de etilo)	
333		51	484.2	0.52 (2:1Hexano/ acetato de etilo)	
334		29	498.2	0.52 (2:1Hexano/ acetato de etilo)	
335		55	483.3		180-181

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (tlc)	mp [°C]
336		48	516.2	0.17 (2:1 hexano-acetato de etilo)	

Ejemplo 337

Acido 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]sulfonil}indol-2-carboxílico

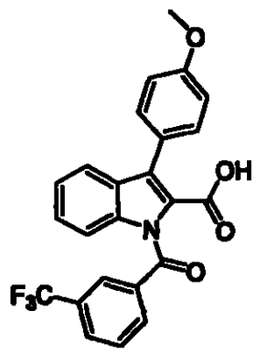


tert-Butil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]sulfonil}indol-2-carboxilato (Ejemplo 27, 45 mg, 0.085 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (0.4 mL). La mezcla resultante se dejó agitar por 5 minutos. La mezcla de la reacción se trató con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y luego fue extraída con acetato etílico (3x4 mL). los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo* para producir ácido 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]sulfonil}indol-2-carboxílico en forma de un aceite (17 mg, 42%): ^{1}H (acetona-d_6) δ 3.70 (s, 3 H), 6.85-6.89 (m, 2 H), 7.20-7.34 (m, 2 H),

7.47 (dd, *J*=0.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.60-7.68 (m, 3 H), 7.83 (br d, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.63 (m, 2 H); espectroscopia de masa de HPLC ES MS *m/z* (abundancia rel) 476 ($(M+H)^+$, 48%).

Ejemplo 338

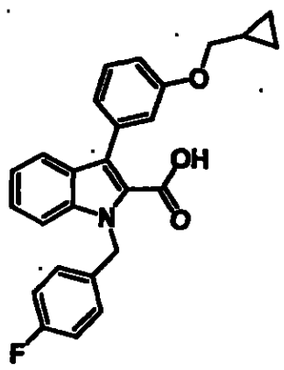
Acido 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]carbonil}indol-2-carboxílico



tert-Butil 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]carbonil}indol-2-carboxilato (Ejemplo **226**, 32 mg, 0.065 mmol) se convirtió utilizando el método arriba mencionado para el Ejemplo 230 produjo ácido 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-trifluorometil)fenil]carbonil}indol-2-carboxílico en forma de un aceite (2 mg, 7%): ^{1}H NMR (acetona-d_6) 3.84 (s, 1 H), 7.04-7.05 (m, 2 H), 7.32-7.33 (m, 1 H), 7.50-7.52 (m, 4 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 7.99-8.06 (m, 1 H), 8.14-8.19 (m, 1 H), 8.42-8.47 (m, 2 H).

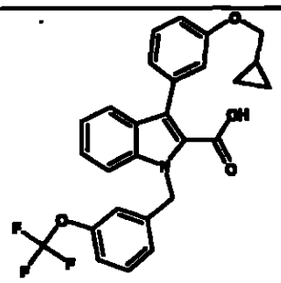
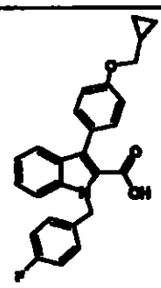
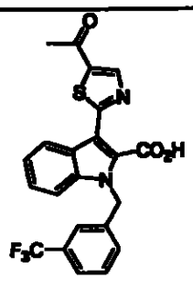
Ejemplo 339

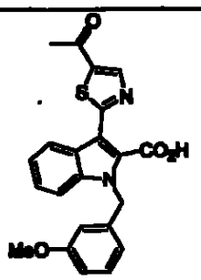
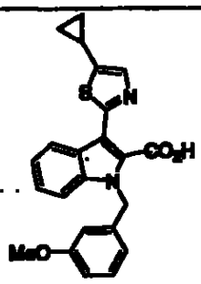
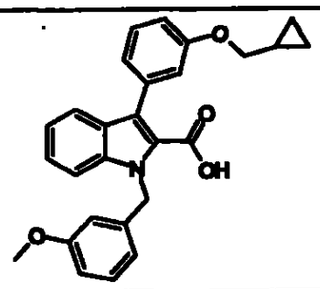
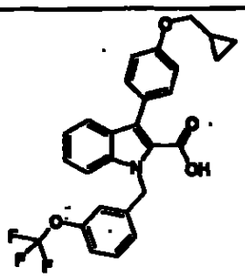
Acido 3-[3-(Ciclopropilmetoxi)fenil]-1-[(4- fluorofenil)metil]indol-2-carboxílico



Se añadió por goteo ácido fórmico (4 mL) a una solución agitada de *tert*-Butil 3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-1-[(4-fluorofenil)metil]indol-2-carboxilato (Ejemplo **74**, 431 mg, 0.91 mmol) en diclorometano (1.0 mL). La reacción se agitó a temperatura de sala por 8 h, luego se concentró *in vacuo*. Los sólidos resultantes se colocaron en una almohada de sílica gel y se purificaron mediante cromatografía (gradiente desde 30% acetato de etilo/hexano a 100% de acetato de etilo) para obtener ácido 3-[3-(Cilopropilmetoxi)fenil]-1-[(4-fluorofenil)metil]indol-2-carboxílico (324 mg, 85%): mp = 200-202° C, ^{1}H NMR (acetona-d_6) 0.32-0.37 (m, 2 H), 0.55-0.61 (m, 2 H), 1.21-1.31 (m, 1 H), 3.86 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.00-7.08 (m, 4 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.52-7.58 (m, 2 H), 11.28 (br s, 1 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 416 (60%).

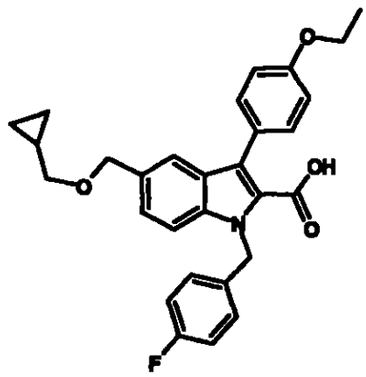
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 339:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
340		77	482		glass
341		86	416		197-198
342		52 (Más de 2 pasos)	445.2	0.50 (metanol/ CH_2Cl_2 1:9)	

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
343		47 (2 pasos)	407.2		218 (dec.)
344		5	405.2	0.42 (metanol / CH_2Cl_2 1:9)	
345		76	428.1		147-148
346		82	482.2		204-205

Ejemplo 347

Acido 5-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-1H-indole-2-carboxílico

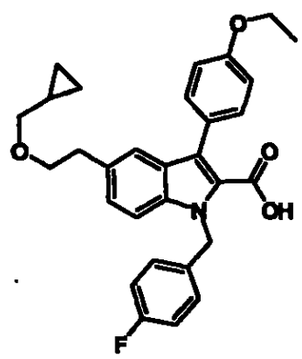


Hidruro sódico (60 % dispersión en aceite mineral, 64 mg. 1.60 mmol) se añadió en porciones a una solución enfriada (0° C) y agitada de etil 3-(4-etoxifenil)-1-(4-filuorobencil)-5-(hidroximetil)-1-1H-indol-2-carboxilato (Ejemplo 141, 480 mg. 1.073 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura de sala por un período de 1 hora. Se añadió ciclopropilmetilbromuro (216 mg, 1.60 mmol) y la mezcla se agitó por 18 horas. La reacción fue objeto de partición entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo*. El aceite crudo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel eluído en un gradiente desde 100% de hexano a 50% de acetato de etilo/hexano. El compuesto título se obtuvo en forma de un sólido blanco (50 mg, 10%) con un mp =171-173° C. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-d_6) δ 7.52 (d, 1 H), 7.48-7.47 (m, 1 H), 7.42-7.38 (m, 2 H), 7.34-7.33 (m, 1 H), 7.22-7.18 (m, 2 H), 7.06-6.98 (m, 4 H), 5.89 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 4.10 (q, 2 H), 3.27 (d, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 1.13-1.01 (m, 1 H), 0.47-0.42 (m, 2 H), 0.25-0.22 (m, 2 H); la

espectroscopia de masa produjo MH^+ = 474.2 (masa calc'da para $C_{29}H_{28}FNO_4$ = 473.20).

Ejemplo 348

Acido 5-[2-(Ciclopropilmetoxi)etil]-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-1H-Indole-2-carboxílico

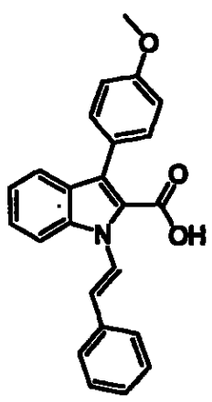


Una solución de etil 3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobenicil)-5-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato (Ejemplo 133, 275 mg, 0.596 mmol) en tetrahidrofurano (8 + 2 mL enjuague) se añadió lentamente (5 min) a una suspensión enfriada de hidruro sódico (72 mg, 3.0 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL). La reacción se agitó por 1 h y luego se añadió (bromometil)ciclopropano (0.29 mmol, 400 mg, 3.0 mmol). Se removió el baño frío y se agitó la solución por 18 h. La reacción se enfrió rápidamente echando la misma en agua helada (100 mL) y luego la solución se ajustó en pH = 7 utilizando 1 M de ácido clorhídrico. El producto fue extraído con acetato de etilo (3x70 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea de residuo sobre sílica gel utilizando 50% de acetato de etilo/hexano produjo 154 mg (53%) de producto. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.32-7.50 (m, 4 H), 7.18-7.30 (m, 3 H), 6.97-7.10 (m, 4 H), 5.87 (s, 2 H), 4.09 (q, 2 H), 3.59 (t, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 2.88 (t, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.85-0.10 (m, 1 H),

0.38-0.48 (m, 2 H), 0.13-0.23 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+ = 488.0 (masa exacta calc'da para $C_{30}H_{30}FNO_4$ = 487.22).

Ejemplo 349

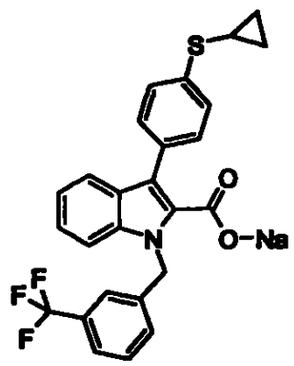
1-((1*E*)-2-Fenilvinil)-3-(4-metoxifenil)indol-2-carboxilato



Una suspensión a 60% de hidruro sódico en aceite mineral (75 mg, 1.85 mmol) se agitó en DMF (5 mL). A esta suspensión se añadió etil 3-(4-metoxifenil)indol-2- carboxilato (Ejemplo **105**, 500 mg, 1.65 mmol). La mezcla resultante se agitó por 30 min a RT antes de añadir óxido de (R)-estirene. La mezcla resultante se calentó a 120° C por 18 h. La reacción se enfrió a RT, se diluyó en agua, y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se recogió, acidificó con ácido clorhídrico y el sólido suspendido resultante fue recogido por filtración para producir 311 mg (51%) de un sólido. ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52-7.36 (m, 6H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

Ejemplo 350

Sodio 3-[4-(ciclopropilsulfanil)fenil]-1-[3-(trifluorometil)bencil]-1H-indol-2-carboxilato

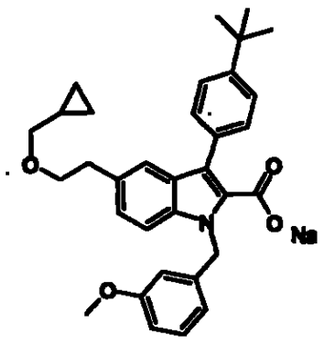


A una solución de hidruro sódico (10.8 mg, 0.428 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadió una solución de ácido 3-(4-ciclopropiltiofenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indole-2-carboxílico (Ejemplo 77, 100 mg, 0.214 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL). la mezcla de reacción se agitó a rt por 30 min y se filtró para producir 210 mg (100%) de producto. ^{1}H NMR (DMSO-D_6, δ = 2.48): 7.78 (s, 1H), 7.46 – 7.61 (m, 6 H), 7.29 – 7.35 (m, 3H), 6.95 – 7.05 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 2.47 – 2.49 (m, 1H), 1.04 – 1.15 (m, 2H), y 0.58 – 0.63 (m, 2H).

Ejemplo 351

Sodio 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]

-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxilato

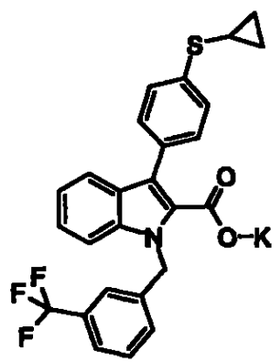


Hidruro sódico (6.8 mg, 0.28 mmol) se añadió a una solución enfriada (0° C) y agitada de ácido (4-*tert*-butilfenil)-5-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (Ejemplo 275, 145 mg, 0.283 mmol) en

tetrahidrofurano (10 mL). El baño frío se removió y la mezcla se agitó 2 h. La concentración *in vacuo* dejó 148 mg (98%) del producto deseado. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, acetona-D_6) δ 7.63 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.69 (dd, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.56 (t, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 2.84 (t, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 0.89-1.05 (m, 1 H), 0.35-0.45 (m, 2 H), 0.07-0.17 (m, 2 H); la espectroscopia de masa produjo M+2H$^+$-Na = 512.2 (masa exacta calc'da para $C_{33}H_{36}NNaO_4$ = 533.25).

Ejemplo 352

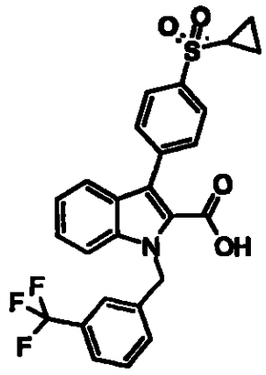
Potasio 3-(4-ciclopropiltiofenil)-1-{[3-(trifluorometil)-fenil]metil}indol-2-carboxilato



Una solución de 10% de hidróxido de potasio en metanol:agua (1:9, 30 mL) se añadió a una solución agitada de etil 3-(4-ciclopropiltiofenil)-1-{[3-(trifluorometil)-fenil]metil}indol-2-carboxilato (Ejemplo **262**. 5 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). la reacción se calentó a 50° C y se agitó por 18 h. Después del enfriamiento, la mezcla de la reacción se filtró para dejar 50 mg de potasio 3-(4-ciclopropiltiofenil)-1-{[3-(trifluorometil)-fenil]metil}indol-2-carboxilato. ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ 7.80 (s, 1 H), 7.69 – 7.60 (m, 11 H), 5.69 (s, 2 H), 2.27 –2.31 (m, 1 H), 1.04 – 1.10 (m, 2 H), y 0.58 – 0.63 (m, 2 H).

Ejemplo 353

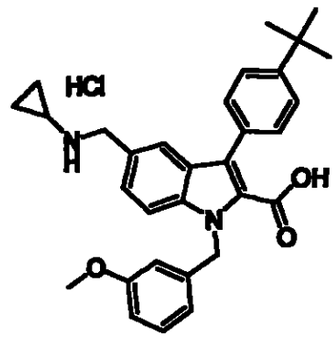
Ácido 3-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-1-{[3-(trifluorometil)-fenil]metil}indol-2-carboxílico



A una solución de ácido 3-(4-ciclopropiltiofenil)-1-{[3-(trifluoro-metil)fenil]metil}indol-2-carboxílico (Ejemplo **262**) 100 mg, 0.214 mmol) en 10 mLde $CHCL_3$, se añadió m-CPBA (162 mg, 0.47 mmol) a –10° C. La reacción se agitó por 2 horas y luego se calentó a rt. la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró *in vacuo*. La cromatografía del residuo sobre sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano produjo 70 mg (65%) de producto. ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ 13.22 (br s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 10 H), 5.94 (s, 2H), 2.89 – 2.93 (m, 1H), y 1.06 – 1.16 (m, 4H). MS [M-H] = 498 (HPLC/MS).

Ejemplo 354

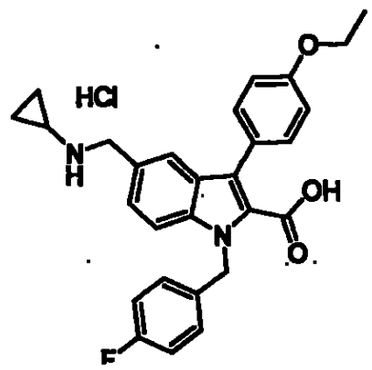
Hidrocloruro de ácido 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indole-2-carboxílico



Etil 3-(4-*tert*-butilfenil)-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1-(3-metoxibencil)-1*H*-indole-2-carboxilato (Ejemplo **165**, 420 mg, 0.84 mmol) se reaccionó utilizando el método descrito para el Ejemplo **237**. Después de la hidrólisis la solución se ajustó en pH=1 usando 1 M de ácido hidroclorhídrico. El precipitado resultante se recogió por filtración, utilizando eter para lavado, para producir 250 mg, (59%) de producto. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, 1 H), 7.39-7.59 (m, 6 H), 7.16 (dd, 1 H), 6.72-6.80 (m, 1 H), 6.61-6.69 (m, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.68-2.80 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.15-1.25 (m, 1 H), 0.80-0.96 (m, 4 H); la espectroscopia de masa produjo MH^+-HCl = 483.3 (masa exacta calc'da para $C_{31}H_{34}N_2O_3$ = 482.26).

Ejemplo 355

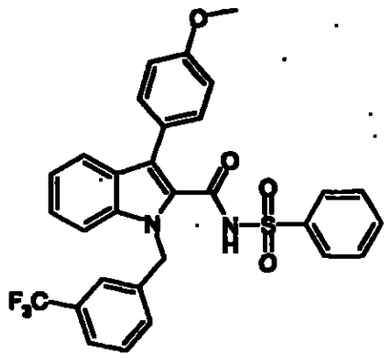
Hidrocloruro de ácido 5-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indole-2-carboxílico



Etil 5-[(ciclopropilmetil)amino]-3-(4-etoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indole-2-carboxilato (Ejemplo **166**, 470 mg, 0.97 mmol) se convirtió en 430 mg (90%) del producto utilizando el método descrito para el Ejemplo **238**. El producto tenía: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, 1 H), 0.87 (d, 1 H), 7.34-7.44 (m, 3 H), 7.07-7.16 (m, 2 H), 6.92-7.03 (m, 4 H), 5.82 (s, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 4.08 (q, 2 H), 2.68-2.77 (m, 1 H), 1.41 (t, 3 H), 1.34-1.43 (m, 1 H), 0.83-0.94 (m, 4 H).

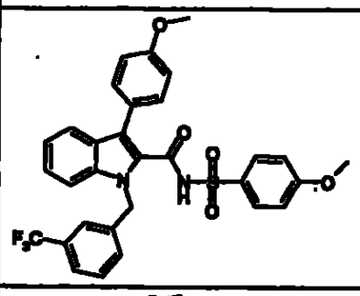
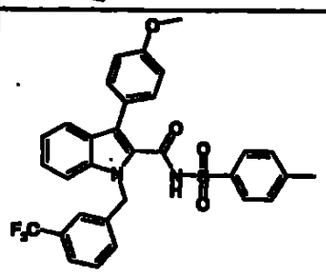
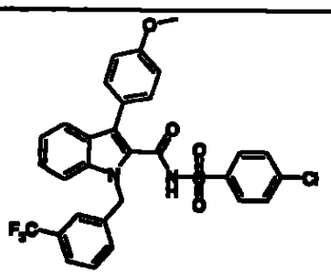
Ejemplo 356

(3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil}metil}indol -2-yl)-N-(fenilsulfonil)carboxamida



Bencenosulfonamida (155 mg, 1.0 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (96 mg, 0.50 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (20 mg, 0.16 mmol) se añadieron a una solución agitada de ácido 3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil}metil}indol-2-carboxílico (Lit: WO94/14434, 213 mg, 0.50 mmol en diclorometano (5 mL). La mezcla resultante see agitó por 18 h y después enfriada con ácido clorhídrico (1 N). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico anhidro y concentrados *in vacuo*. El residuo se purificó con cromatografía instantánea sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (2/1) como el eluyente para proporcionar un sólido blanco. Se purificó adiconalmente mediante trituración con eter dietílico para obtener (3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil}metil}indol-2-yl)-N-(fenilsulfonil)carboxamida en forma de un sólido blanco (220 mg, 78%): mp > 250 °C; MS (electrospray, MH^+) calc'd para $C_{30}H_{24}F_3N_2O_4S$ 565.1; encontrado 565.0; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.51-8.31 (m, 17 H), 7.03 (br s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.36 (s, 3H).

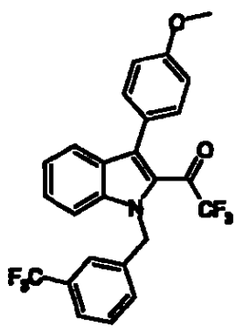
Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo con el método del Ejemplo 356:

Ex. No.	Estructura	Rend. [%]	MS [M+H$^+$]	Rf (TLC)	mp [°C]
357		66	595		
358		33	579		162
359		16	599		166

Ejemplo 360

2,2,2-Trifluoro-1-{3-(4-metoxifenil)-1-[3-(trifluorometil)bencil]

-1H-indol-2-yl}etanona



Se añadió reactivo Dess-Martin (39 mg, 0.09 mmol) a una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}-indol-2-yl)etan-1-ol (Ejemplo **219**, 40 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (2 mL). La solución resultante fue agitada por 2 horas, se añadió más oxidante y luego la mezcla se dejó en agitación por 18 h. La reacción se enfrió rápidamente con una solución acuosa mixta de bicarbonato sódico saturado y tiosulfato sódico saturado (1:1, 10 mL), y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron *in vacuo*. La cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando hexano/acetato de etilo (4/1) como eluyente produjo 2,2,2-trifluoro-1-(3-(4-metoxifenil)-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}indol-2-yl}etan-1-ona en forma de aceite color naranja (27 mg, 70%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, 1H),

7.47-7.62 (m, 4H), 7.20-7.45 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 5.76 (s, 2H); MS (MH^+) calcd para $C_{25}H_{18}F_6NO_2$: 4.78, encontrado: 478.

Protocolo Biológico

La actividad de un compuesto dado en el aglutinamiento a PPAR-γ puede ensayarse rutinariamente de conformidad con procedimientos conocidos en el arte. Ver por ejemplo Nichols y otros *Anal. Biochem*. 257 (2), (1998), 112-119, 114: Brown y otros *Chem & Bio.* 4 (12), (1997) 909-918. El ensayo de aglutinamiento de PPAR-γ que abajo se describe se utilizó para determinar las actividades de aglutinamiento PPAR-γ de los compuestos de la invención. Los compuestos se probaron respecto de su capacidad para ligarse a PPAR-γ utilizando un ensayo de placa giratoria (prueba de aglutinamiento de filtración de gel). El dominio de aglutinamiento de ligandos PPAR-γ (LBD) (aminoácidos 195-475) fueron expresados en *Escherichia coli* como proteínas de fusión polyHis-marcadas y se purificaron mediante una marca de epítopa. El LBD (210 ng por hueco) fue luego incubado en placas de microtítulo de 96 huecos por dos horas a temperatura de sala con una concentración constante de radioligando (8nM por hueco) (^{3}[H]BRL 49653) y cuatro concentraciones (1 nM, 10 nM, 100 nM y 1μM) del compuesto de prueba. Cada compuesto fue probado en triplicado. Cincuenta microlitros de alícuotas de cada hueco fueron cargados en cada hueco de una placa de filtración de gel de 96 huecos (Edge Biosystems 31909) y se colocó encima de una placa Wallac previamente etiquetada (1450-515). Las placas fueron centrifugadas (Beckman GS-6R) a 2500 rpm por 5 minutos, se añadió a cada hueco 170 μl de fluido (Fisher) de scintiliación Scitisafe®, las placas fueron selladas y luego de 1 hora fueron contadas en un contador Wallac MicroBeta. La cantidad de aglutinamiento no específico, se substrajo de cada punto de datos. Para cada compuesto

probado, se promediaron los datos y se interpretaron las marcas de concentración de ligandos frente a CPM de el aglutinamiento de radioligando. Se estimaron los valores aparentes IC_{50} desde un ajuste de menos cuadros no lineal de los datos que asumen el aglutinamiento competitivo sencillo.

Se encontró que los compuestos de la invención inhiben el aglutinamiento [^{3}H]BRL 49653 en el PPAR-γ con un IC_{50} de 10 μM o menos. Los rangos IC_{50} de los compuestos de la presente invención en el Ensayo de Aglutinamiento PPAR-γ se indican en la siguiente tabla.

Actividad de Compuestos Ejemplificados

Activity of Exemplified Compounds

IC_{50} entre 10 nM y 10 µM	IC_{50} entre 100 pM y 9.99 nM
230	231
233	232
238	234
239	235
241	236
242	237
245	240
246	243
247	244
248	249
251	250

IC_{50} entre 10 nM y 10 μM	IC_{50} entre 100 pM y 9.99 nM
252	253
254	257
255	258
256	259
267	260
269	261
270	262
274	263
276	264
278	265
279	266
280	268
281	271
282	272
286	273
291	275
292	277
293	283
294	284
295	287
296	288
298	289
300	290
301	297
302	299
303	304
306	305
310	307
318	308
319	311
322	312
323	313

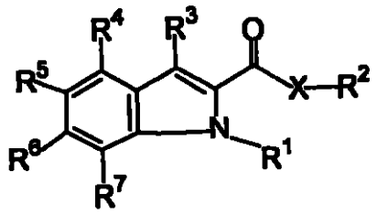
IC_{50} entre 10 nM y 10 µM	IC_{50} entre 100 pM y 9.99 nM
324	314
325	315
326	316
327	317
328	320
329	321
333	330
337	331
338	332
355	334
358	335
360	336
	339
	340
	341
	342
	343
	344
	345
	346
	347
	348
	349
	350
	351
	352
	353
	354
	356
	357
	359

Todas las divulgaciones de todas las solicitudes, patentes y publicaciones citadas anteriormente en este documento se incorporan al presente por referencia.

La invención puede realizarse en otras formas específicas sin alejarse del espíritu o las características esenciales de la misma. Los ejemplos anteriores sólo se incluyen para efectos de ilustración. De conformidad con lo anterior, el alcance de la invención se limita únicamente al alcance de las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de conformidad con la fórmula general (I)



(I)

donde

R^1

es R^8-R^9;

R^8

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $(CH_2)_tS(=O)_2$, y $(CH_2)_nC(=O)$;

t

es 1-7;

n

es 0-8;

R^9

es seleccionado de fenilo, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^9 puede ser sustituido por alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, halógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo , o Q-$(CH_2)_nR^{10}$;

Q

es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

R^{10}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R^{33}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 1-8 átomos de carbono y alquinilo de 1-8 átomos de carbono;

X

es seleccionado de NR^{33}, NH, O, y S;

R^2

es seleccionado de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, y $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$;

R^{11}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, con la condición de que R^{11} no es isoxazol,

donde R^{11} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono, y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

R^3

es seleccionado de:

(a) R^{12}-R^{13}, donde

R^{12}

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono y C(=O), y

R^{13}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O,

donde R^{13} puede ser sustituido por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de

carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; o

(b) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

todas los cuales pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 hereroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, o que pueden ser espiro fundidos con cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2

heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; o

(c) arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, los cuáles están sustituidos con 1-3 de lo siguiente:

(i) $Si(CH_3)_3$;

(ii) Cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(iii) $S(=O)_2R^{14}$

donde R^{14} es seleccionado de cicloalquilo de 3-7 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos de N, S y O;

(iv) R^{15}, que se combina con R^5 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_t-Y-$,

Donde Y es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

(v) $C(=O)R^{16}$,

- donde R^{16} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y Z-R^{17},
- donde Z es seleccionado de $(CH_2)_n$, NH, NR^{33}, O y S,
- donde R^{17} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(vi) Z-R^{18}-R^{19}, donde:

- donde R^{18} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y $(CH_2)_nC(=O)$, y

R^{19} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, R^{20} – R^{21} y Z-R^{21}, y

- Z es tal y como arriba se define, y
- R^{20} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y
- R^{21} es seleccionado de hidrógeno, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

con la condición de que R^3 es furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, R^3 puede ser no sustituido, y

con la condición adicional que (1) cuando R^3 es arilo o heteroarilo, Z es O o $(CH_2)_n$, R^{18} es $(CH_2)_nC(=O)$, alquilo, arilo o heteroarilo, y R^{19} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo o alquilo, o (2) cuando R^3 es fenilo o naftilo y R^{16} es alquilo, se aplica una de las siguientes:

- R^5 es otro diferente a hidrógeno y R^{23} es otro diferente a alquilo o alquenilo,
- X es NH y R^2 es $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$,
- R^8 es $(CH_2)_nC(=O)$, $(CH_2)_nS(=O)_2$, alquenilo o alquinilo,
- R^9 es sustituido con $Q(CH_2)_nR^{10}$,
- R^7 es diferente de hidrógeno, o
- R^4 es diferente de hidrógeno; y

(d) furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; o

R^4

es seleccionado de hidrógeno y $E\text{-}R^{34}\text{-}R^{35}$,

donde

E es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O;

R^{34} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

R^{35} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; y

R^{33} tienen el significado arriba mencionado;

R^5

(1) es seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) $(CH_2)_qCOOH$

donde q es 1-4

(c) $C(=O)R^{22}$,

donde R^{22} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionado de N, S y O, cicloalquenilo de

5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(d) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(e) $-(CH_2)_n$-D-R_{23}, donde:

(i) D es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O, y

(ii) R^{23} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $C(=O)R^{24}$, y $(CH_2)_mR^{24}$, donde

- m es 0-4, con la condición de que cuando R^3 es fenilo o naftilo, Z es O, R^{18} es alquilo y R^{19} es hidrógeno, halógeno, haloalquilo o alquilo, m es 1-4

- R^{24} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de

carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, C(=O)OH, NHR^{27}-R^{28}, NR^{27}-R^{28}, $(CH_2)_nOR^{27}$-R^{28}, NH-R^{29}-R^{30} y R^{29}-R^{30},

- R^{27} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,
- R^{28} es seleccionado de hidrógeno, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,
- R^{29} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,
- R^{30} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, halalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8

átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y C(=O)OH, o

(2) R^5 se combina con R^6 para formar un radical de la fórmula –Y-$(CH_2)_r$-Y-,

donde Y es tal y como se define arriba;

R^6

es seleccionado de hidrógeno, OH y T-R^{18}-R^{19},

donde T es seleccionado de NR^{33}, NH, S y O y R^{18}, R^{19} y R^{33} son tal y como

se definen arriba.

R^7

es seleccionado de hidrógeno, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_n$-D-R^{23}, y R^{31}-R^{32},

donde D, R^{22} y R^{23} son tal y como se definen arriba, y

R^{31}

es seleccionado de alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, y C(=O), y

R^{32}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 3-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados

de N, S y O y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^{32} puede ser sustituido con alquilo de 1-7 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o halógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R^4, R^5, R^6 y R^7 es hidrógeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^4 y R^7 son hidrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde

R^5

es seleccionado de $(CH_2)_qCOOH$, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_nD\text{-}R^{23}$, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-9 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O o R^5 se combina con R^6 o R^3 para formar un radical de la fórmula $–Y\text{-}(CH_2)_t–Y\text{-}$;

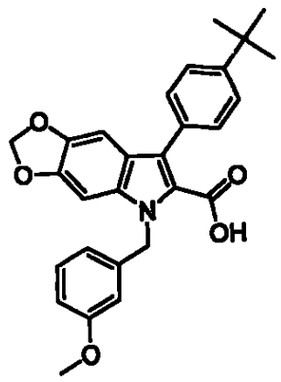
R^6

es seleccionado de OH, T-R^{18}-R^{19} o se combina con R^5 para formar un radical de la fórmula –Y-$(CH_2)_t$–Y-;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

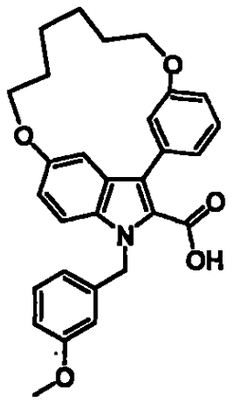
5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R^5 se combina con R^6 para formar un radical de la fórmula –Y-$(CH_2)_t$–Y-; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 5:



7. El compuesto de la reivindicación 4, donde R^5 se combina con R^3 para formar un radical de la fórmula –Y-$(CH_2)_t$–Y-; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde

R^5

es seleccionado de $(CH_2)_qCOOH$, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_nD\text{-}R^{23}$, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-9 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; y

R^6

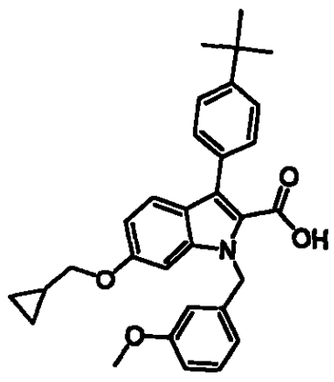
es seleccionado de OH, $T\text{-}R^{18}\text{-}R^{19}$

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^5 es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^6 es seleccionado de OH, $T\text{-}R^{18}\text{-}R^{19}$.

12. El compuesto de la reivindicación 11:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^6 es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde

R^5

es seleccionado de $(CH_2)_qCOOH$, $C(=O)R^{22}$, $(CH_2)_nD\text{-}R^{23}$, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-9 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R^5 es seleccionado de $(CH_2)_nD\text{-}R^{23}$, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-9 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde

D es seleccionado de O, NR^{33} y NH;

n es 0-2;

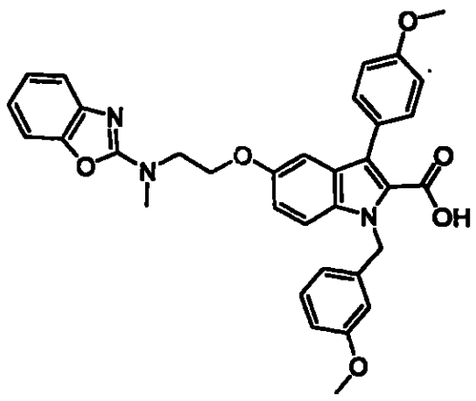
R^{23} es seleccionado de alquilo, alquenilo, $C(=O)R^{24}$ y $(CH_2)_mR^{24}$;

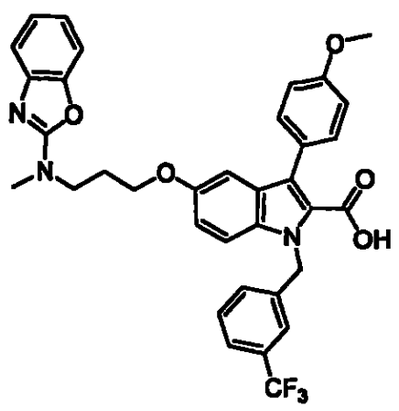
R^{24} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, COOH, $NR^{27}\text{–}R^{28}$, $NH\text{-}R^{27}$ –

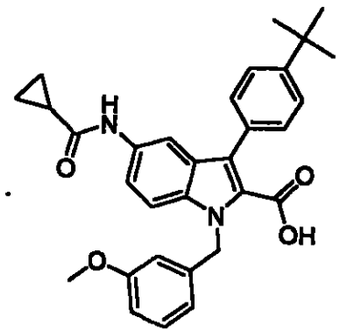
R^{28}, $C(=O)R^{29}\text{–}R^{30}$ y $O\text{-}R^{27}\text{–}R^{28}$,

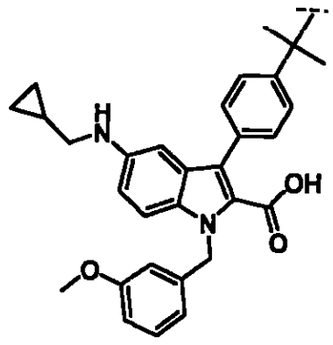
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

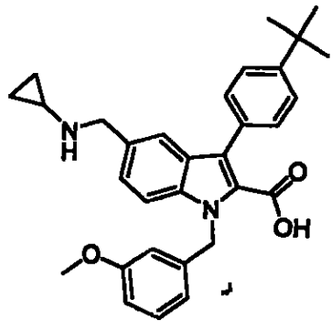
17. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado de:

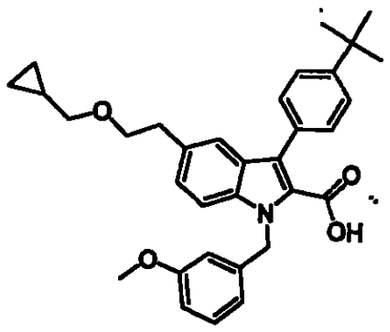


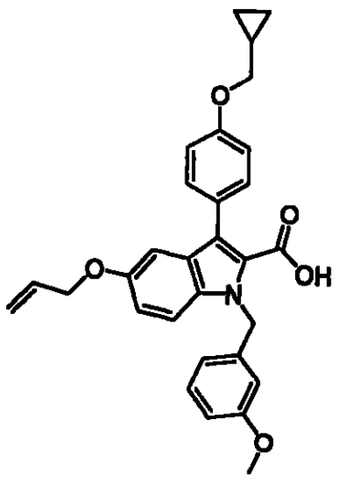


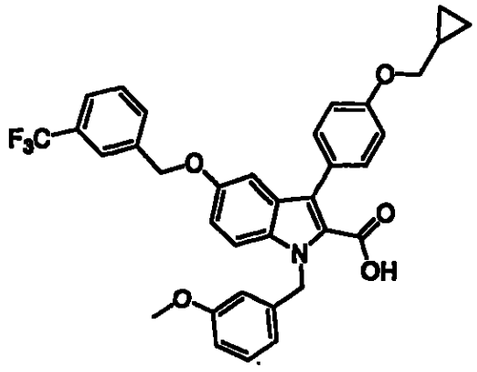


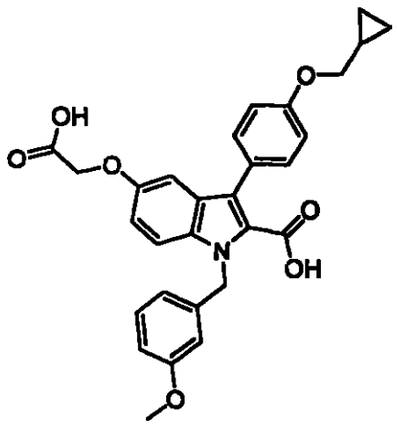


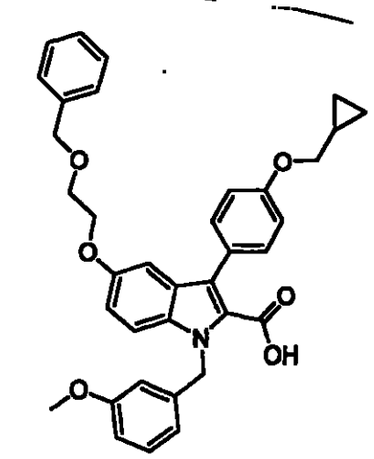


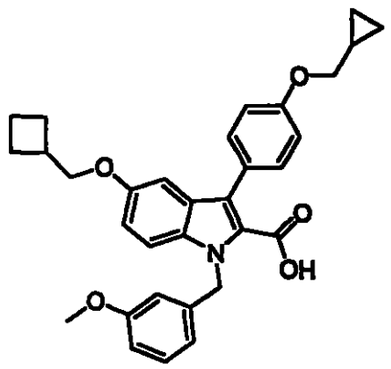


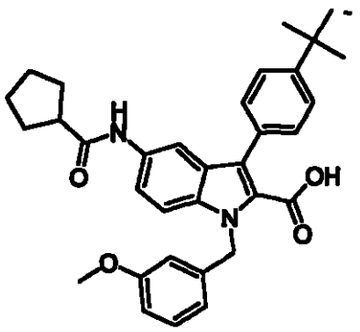


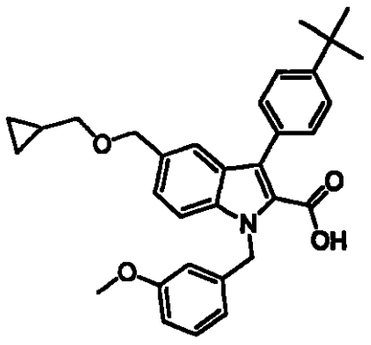


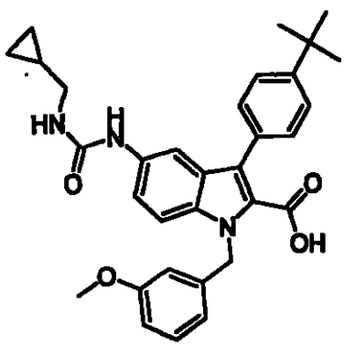


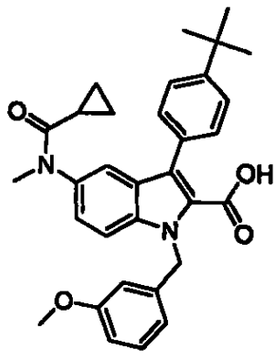


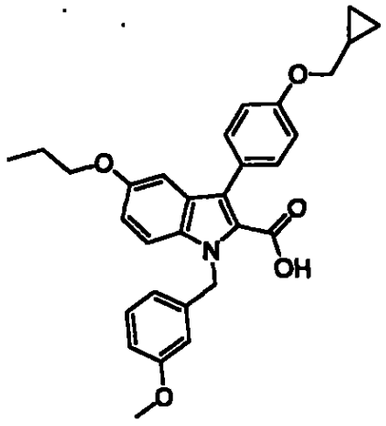


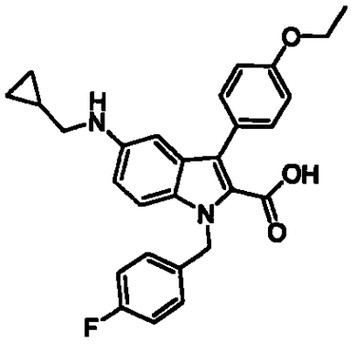


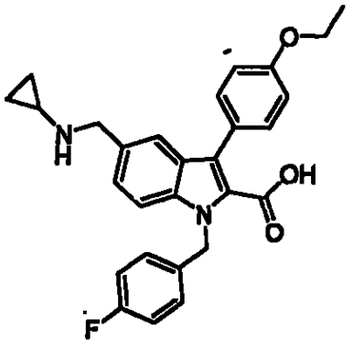


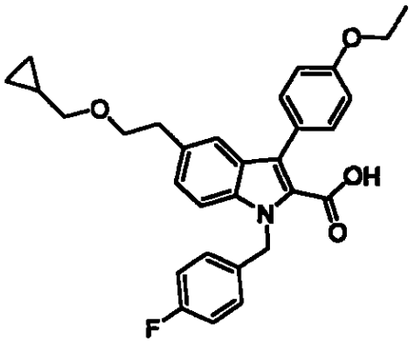


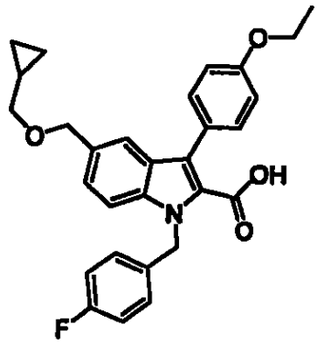


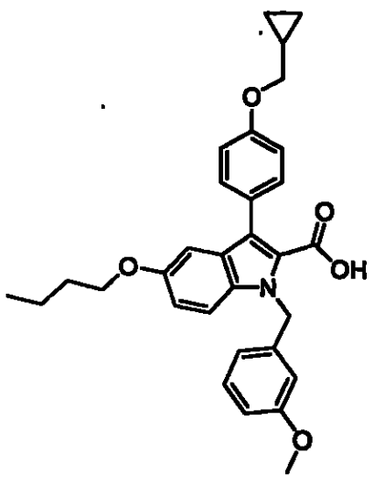


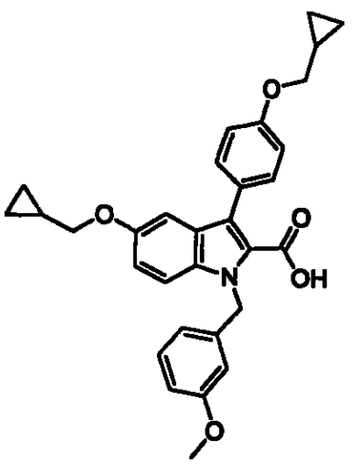


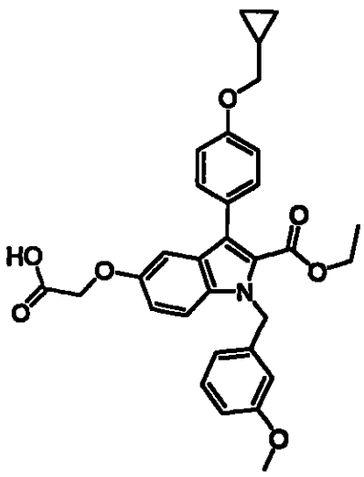


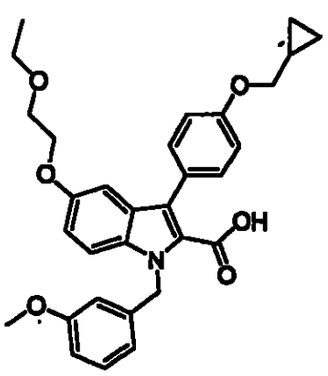


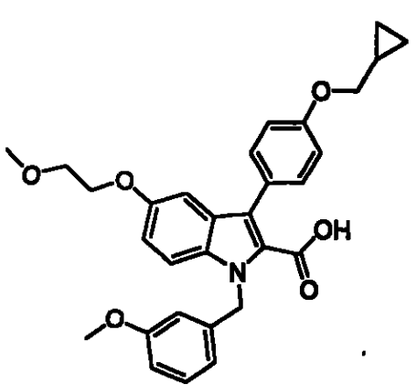


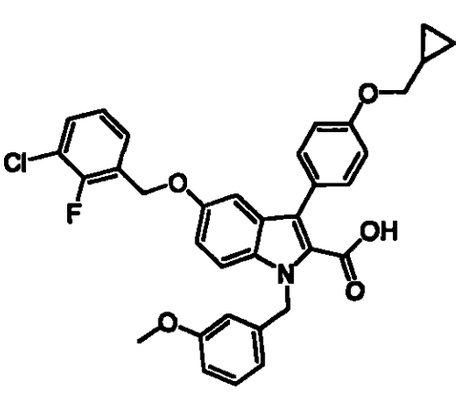


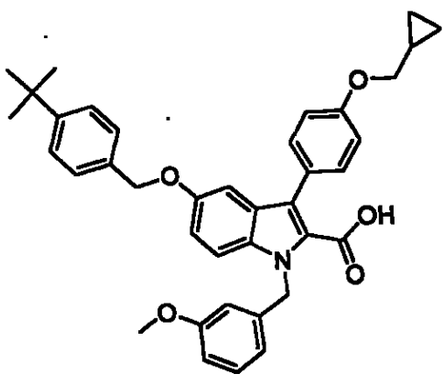


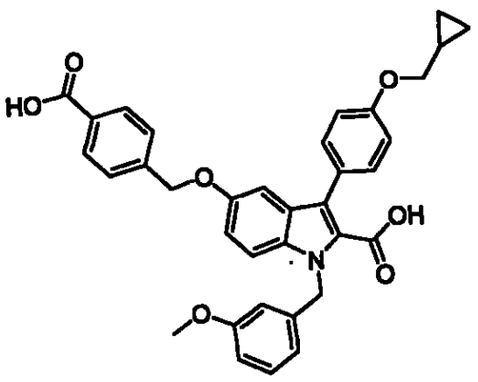


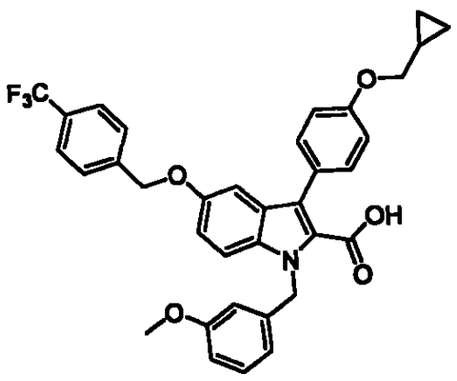


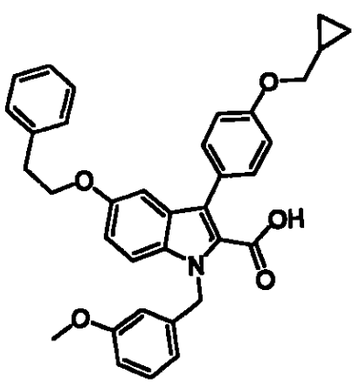


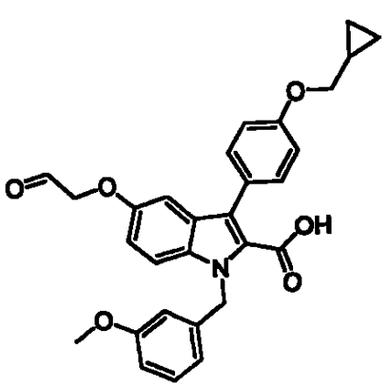


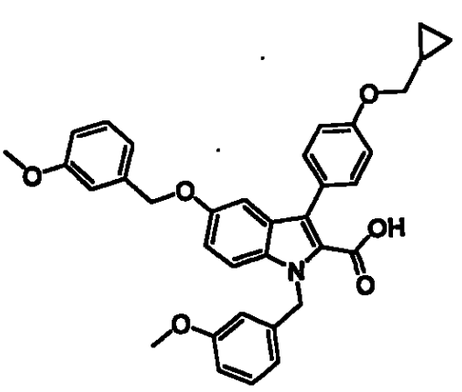


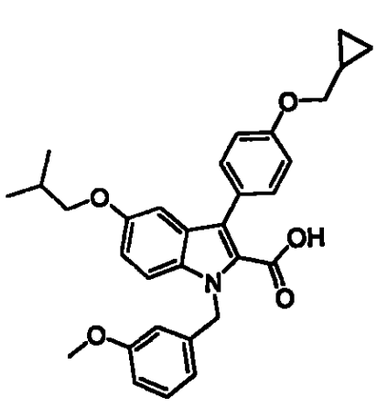












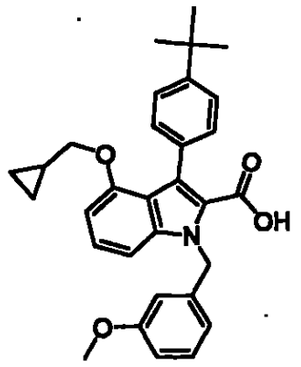
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^5, R^6 y R^7 son hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. El compuesto de la reivindicación 18, donde R^4 es $E\text{-}R^{34}\text{–}R^{35}$; y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

20. El compuesto de la reivindicación 19, donde E es O, R^{34} es alquilo y R^{35} es cicloalquilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. El compuesto de la reivindicación 20:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^4, R^5 y R^6 son hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde R^7 es seleccionado de $C(=O)^{22}$, $(CH_2)_nD\text{-}R^{23}$ y $R^{31}\text{-}R^{32}$; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde

D es seleccionado de O, NH y NR^{33};

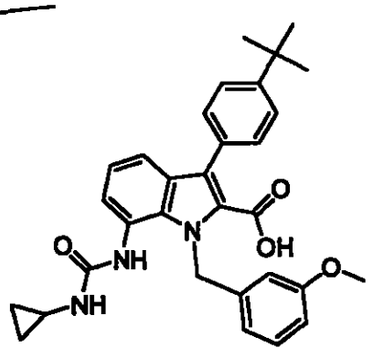
n es 0-2;

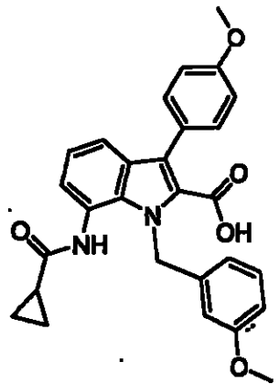
R^{23} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, $C(=O)^{24}$, $(CH_2)_mR^{24}$;

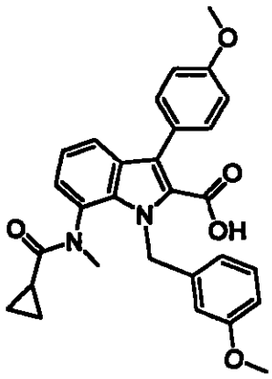
R^{24} es seleccionado de $C(=O)R^{29}$–R^{30}, NHR^{29}–R^{30} y NR^{27}–R^{28};

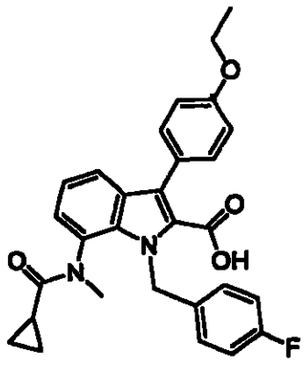
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

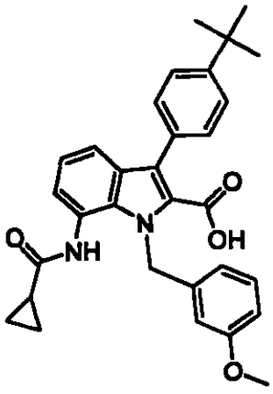
25. El compuesto de la reivindicación 24 seleccionado de:

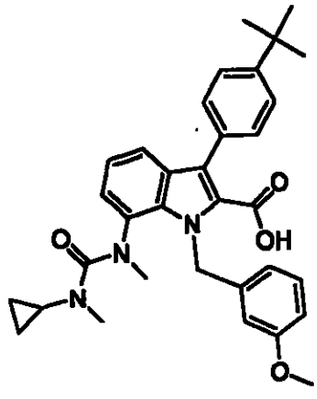












y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 2, donde todos los R^4, R^5, R^6 y R^7 son hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde

R^8

es seleccionado de alquilo, alquenilo y $(CH_2)_nC(=O)$;

R^9

es seleccionado de fenilo y cicloalquilo;

X

es seleccionado de O, NH y NR^{33};

R^2

es seleccionado de H y $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$;

R^3

es seleccionado de

(a) R^{12}-R^{13},

(b) heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo,

(c) arilo o heteroarilo, y

(d) furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo

de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde

R^{12}

es seleccionado de alquilo, alquenilo y C(=O);

R^{13}

es seleccionado de cicloalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo;

R^3

es seleccionado de:

(a) fenilo y furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos:

(i) $C(=O)R^{16}$, donde R^{16} es seleccionado de alquilo y QR^{17}, Q es seleccionado de O, NH y NR^{33} y R^{17} es cicloalquilo,

(ii) $Z\text{-}R^{18}\text{-}R^{19}$, donde Z es seleccionado de O, NH, NR^{33}, S y $(CH_2)_n$, R^{18} es seleccionado de C(=O), alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, R^{19} es hidrógeno,

ciclohaloalquilo o heterocicloalquilo, Q-R^{21} y R^{20}-R^{21}, Q es seleccionado de O, NH y NR^{33}, R^{20} es seleccionado de arilo y heteroarilo, y R^{21} es seleccionado de heterocicloalquilo y cicloalquilo;

(iii) cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo;.

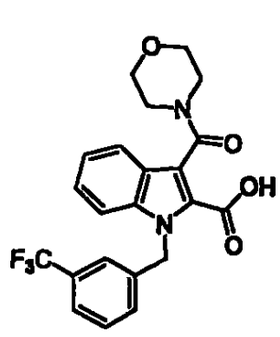
(b) furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; y

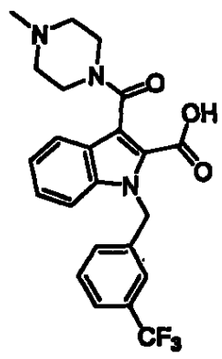
(c) cicloalquilo y heterocicloalquenilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

29. El compuesto de la reivindicación 28, donde R^{12} es C(=O); y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30. El compuesto de la reivindicación 29, seleccionado de:

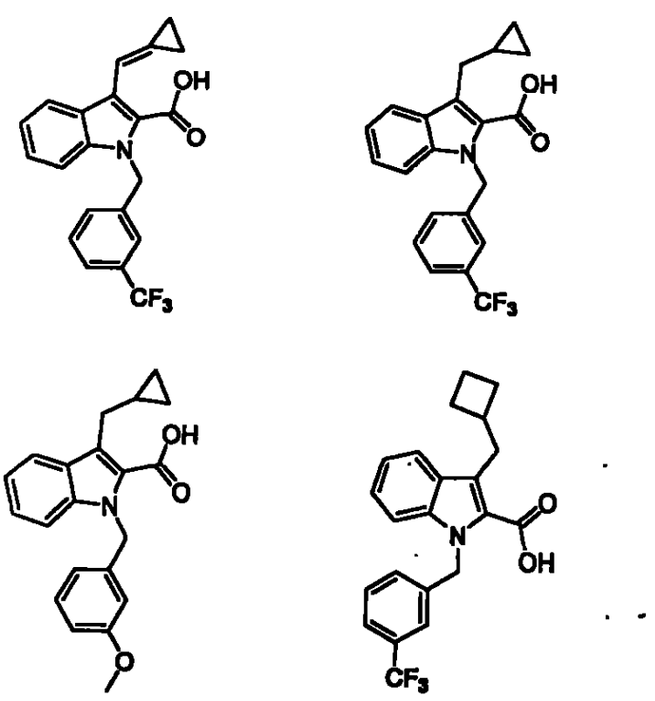




y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de la reivindicación 28, donde R^{12} es seleccionado de alquilo y alquenilo; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. El compuesto de la reivindicación 31, seleccionado de:

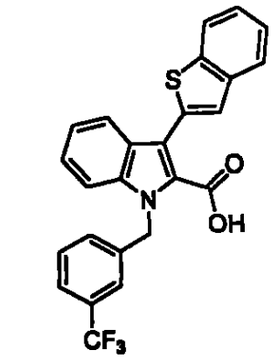


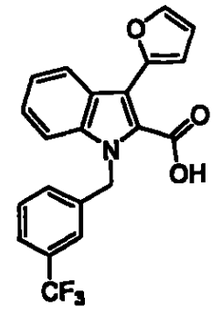
y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

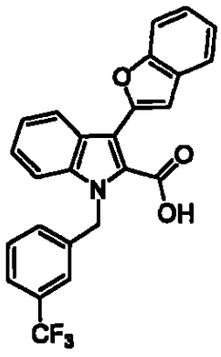
33. El compuesto de la reivindicación 28, donde R^3 es furilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolidinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoisooxazolilo, o benzoxadiazolilo, los cuáles pueden ser sustituidos por alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un

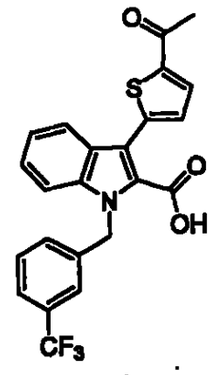
número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno; y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

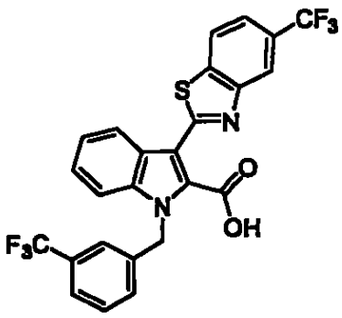
34. El compuesto de la reivindicación 33, seleccionado de:

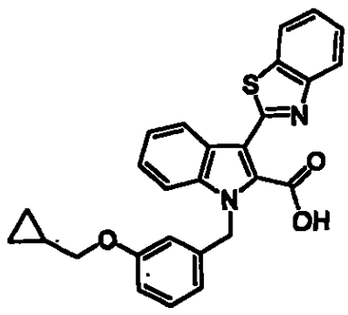


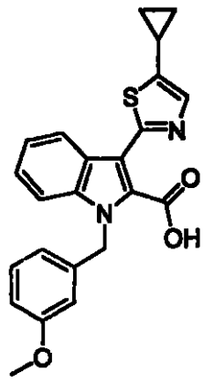


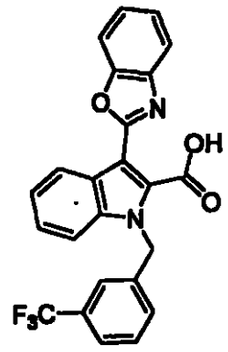


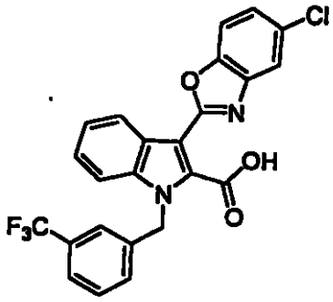


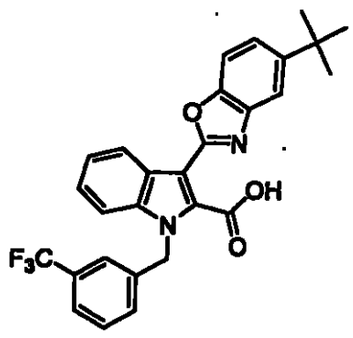


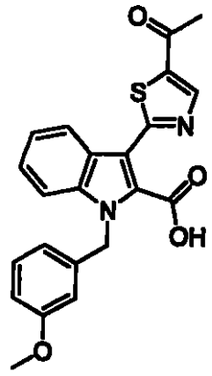










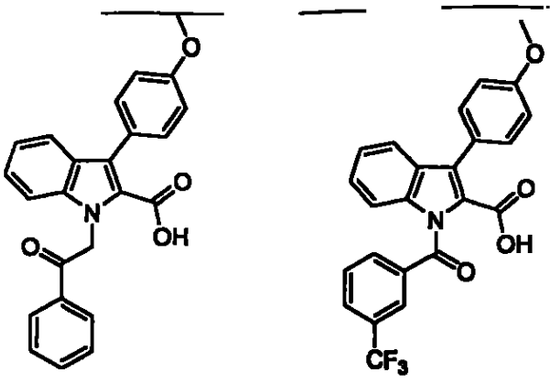


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35. El compuesto de la reivindicación 28, donde R^3 es fenil;y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

36. El compuesto de la reivindicación 35, donde R^8 es $(CH_2)_nC(=O)$; y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. El compuesto de la reivindicación 36, seleccionado de:



y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. El compuesto de la reivindicación 35, donde

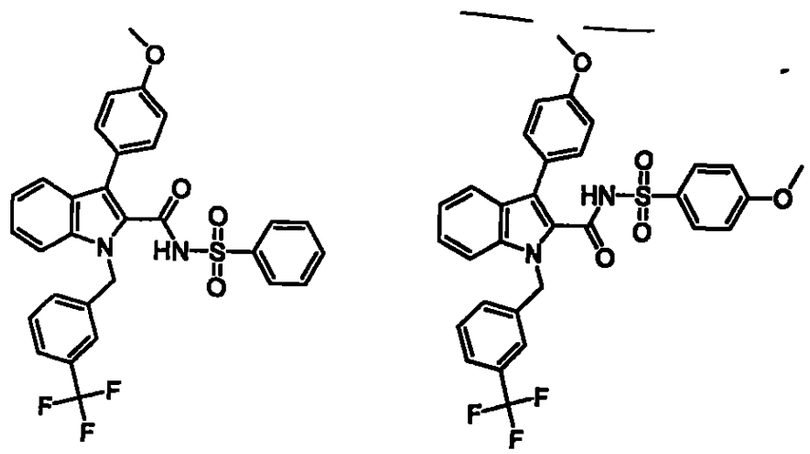
R^8 es seleccionado de alquilo y alquenilo;

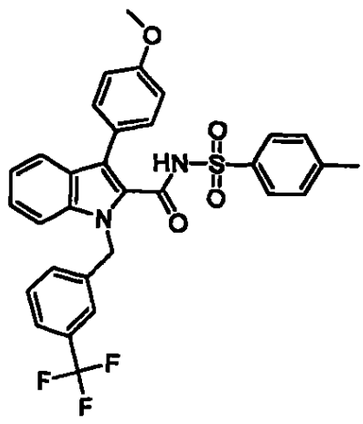
X es seleccionado de NH y NR^{33};

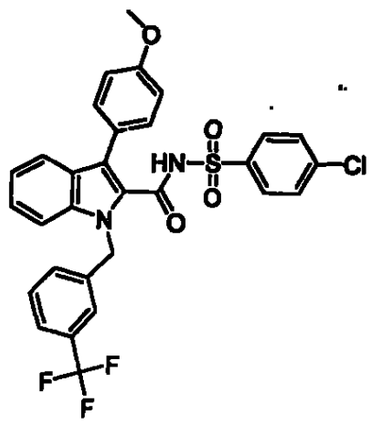
R^2 es $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$; y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

39. El compuesto de la reivindicación 38, seleccionado de:







y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de la reivindicación 35, donde

R^6 es seleccionado de alquilo o alquenilo;

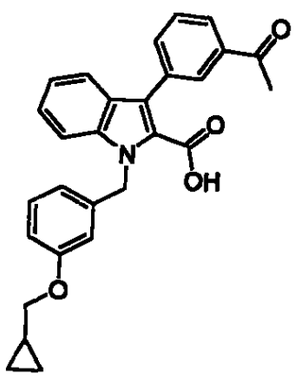
X es O;

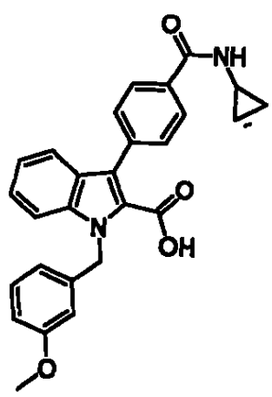
R^2 es hidrógeno;

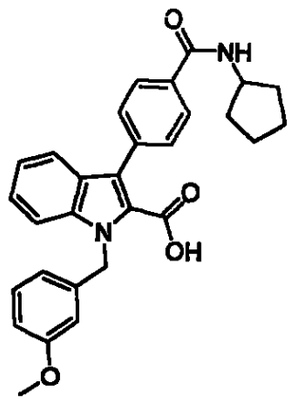
R^3 es fenil sustituido con $C(=O)R^{16}$;

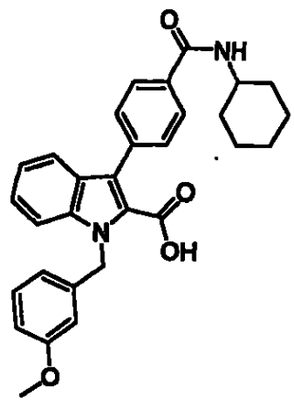
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

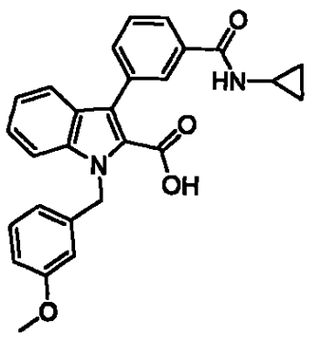
41. El compuesto de la reivindicación 40, seleccionado de:

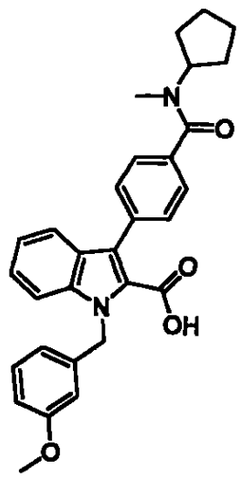


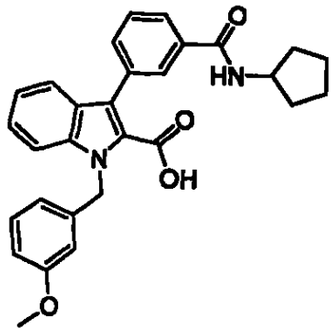












y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de la reivindicación 35, donde:

R^8 es seleccionado de alquilo o alquenilo;

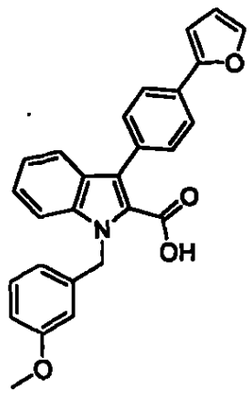
X es O;

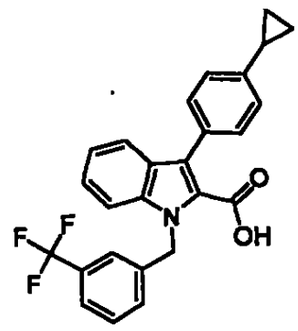
R^2 es hidrógeno;

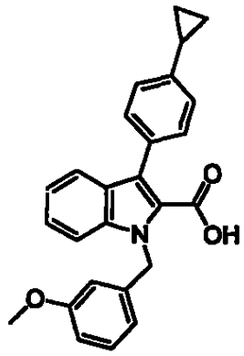
R^3 es fenilo sustituido con cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo;

y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de la reivindicación 42, seleccionado de:







y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El compuesto de la reivindicación 35, donde:

R^8 es seleccionado de alquilo o alquenilo;

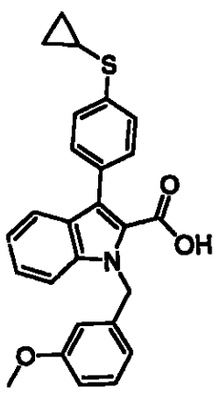
X es O;

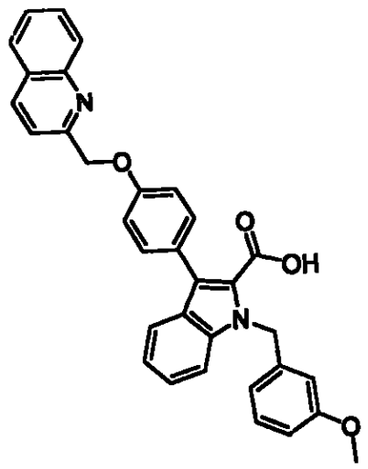
R^2 es hidrógeno;

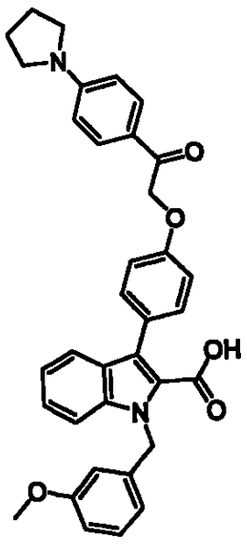
R^3 es fenilo sustituido con $Z\text{-}R^{18}\text{-}R^{19}$;

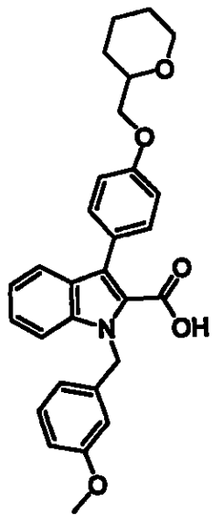
y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

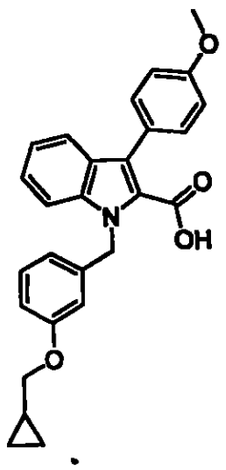
45. El compuesto de la reivindicación 44, seleccionado de:

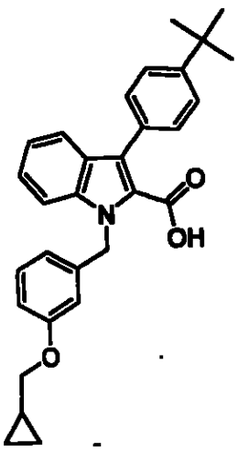


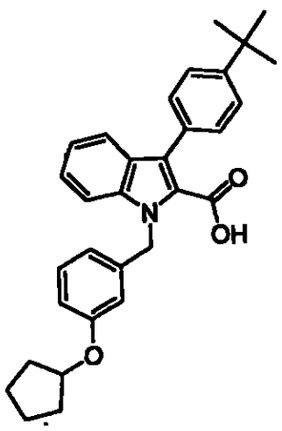


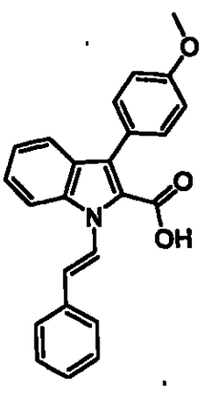


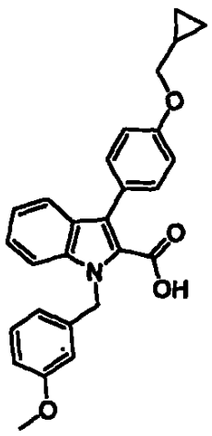


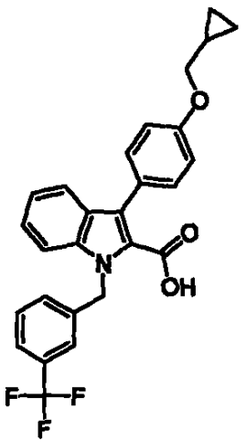


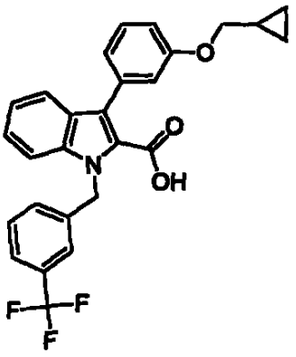


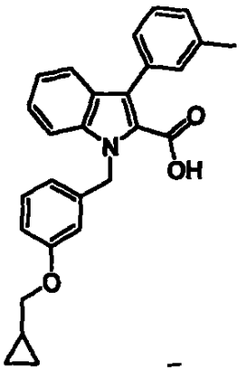


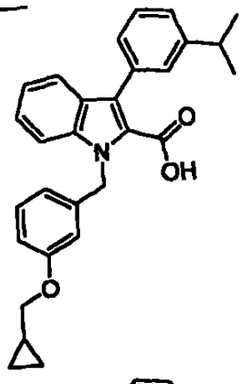


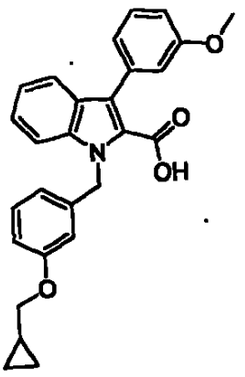


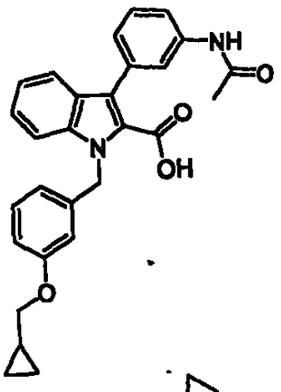


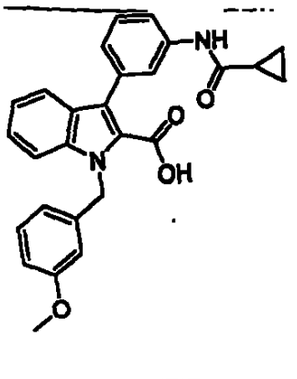


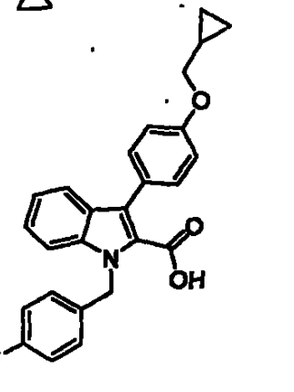


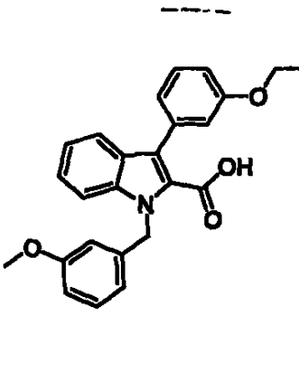


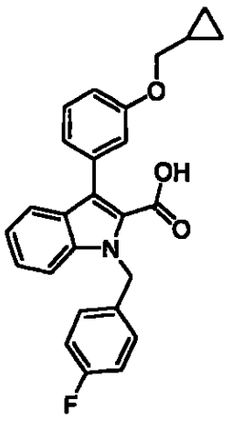


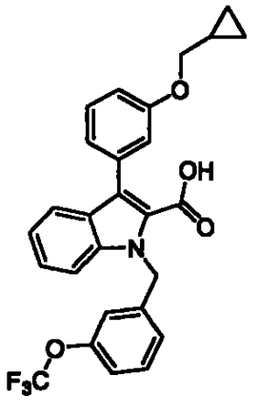


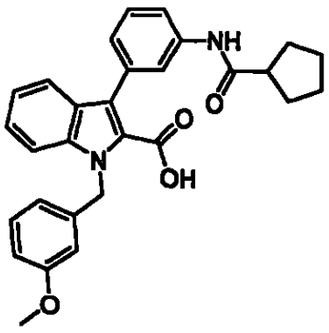


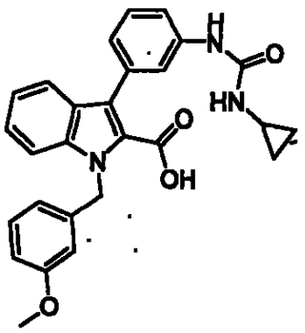


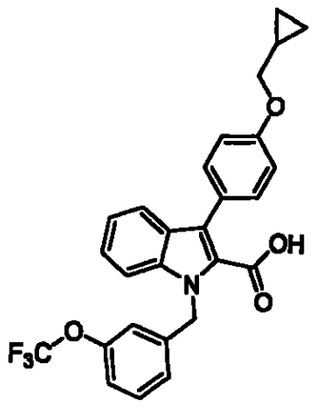


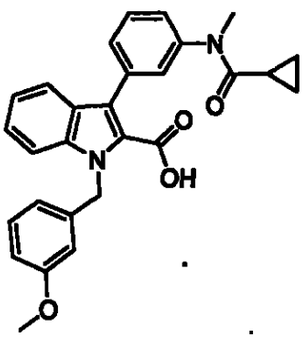


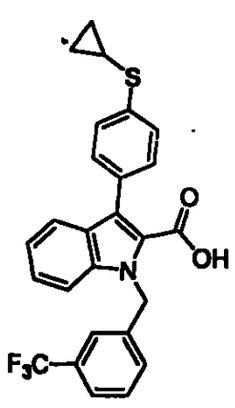








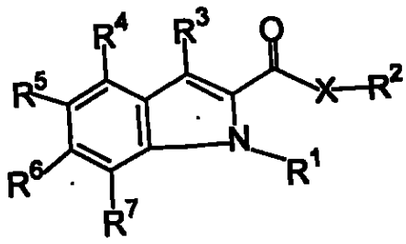




y sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 14, 18, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 35, 38, 40, 42 o 44 y un portador farmacéuticamente aceptable.

47. Un método de tratamiento o prevención de una condición o enfermedad mediada por PPAR-γ que comprende la administración a un mamífero de un compuesto de conformidad con la fórmula IIa



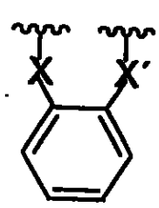
(IIa)

donde

R^1

(1) es seleccionado de hidrógeno y R^6-R^9, o

(2) se combina con R^7 para formar un radical de la fórmula



R^6

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $(CH_2)_nS(=O)_2$ y $(CH_2)_nC(=O)$;

R^9

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, y heterocicloalquelino de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

donde R^9 puede ser sustituido con alcoxi de 1-8 átomos de carbono, y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, halógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o $X\text{-}(CH_2)_nCH_3R^{10}$,

R^{10}

es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

X y X'

cada uno de ellos es seleccionado independientemente de NH, NR^{33}, $(CH_2)_n$, O y S;

n

es un número de 0-8;

R^{33}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono y alquinilo de 2-8 átomos de carbono;

R^2

es seleccionado de hidrógeno, alquilo de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, $NHS(=O)_2R^{11}$ y $(CH_2)_nS(=O)_2R^{11}$;

R^{11}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^{11} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un numero de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

R^3

es seleccionado de:

(a) hidrógeno,

(b) $R^{12}R^{13}$, donde

R^{12}

es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, y $(CH_2)_nC(=O)$,

R^{13}

es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde R^{13} puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo o halógeno;

(c) cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2

heteroátomos seleccionados de N, S y O, todos los cuáles pueden ser:

(i) sustituidos con arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y $C(=O)(CH_2)_nCH_3$, o

(ii) fusionados con un anillo espiro de 1-6 átomos de carbono, o

(ii) fusionados con un arilo de 5-14 átomos de carbono o un heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cualquiera de los cuáles puede ser sustituido con alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, o halógeno;

(d) arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cualquiera de los cuáles pueden ser sustituidos con:

(i) $-Si(CH_3)_3$;

(ii) $S(=O)_2R^{14}$,

donde R^{14} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(iii) R^{15}, que se combina con R^5 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_n-Y-$,

donde Y y n son tal y como arriba se definen;

(iv) $C(=O)R^{16}$,

- donde R^{16} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono y $X-R^{17}$
- donde R^{17} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y
- donde X es tal y como arriba se define;

(v) $X\text{-}R^{18}R^{19}$

- R^{18} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{19} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, $R^{20}\text{–}R^{21}$ y $X\text{-}R^{21}$

- X es tal y como arriba se define,
- R^{20} es arilo de 5-14 átomos de carbono o heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y
- R^{21} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

R^4

es seleccionado de hidrógeno y X-R^{18}-R^{19},

donde X, R^{18} y R^{19} tienen los mismos significados mencionados arriba;

R^5

(1) es seleccionado de:

(a) hidrógeno;

(b) R^{12}-R^{13},

donde R^{12} y R^{13} son tal y como arriba se definen,

(c) $C(=O)R^{22}$, donde

R^{22} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(d) alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

(e) $-(CH_2)_n-Y-R^{23}$, donde:

(i) Y y n son tal y como arriba se definen,

(ii) R^{23} es seleccionado de alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, $C(=O)R^{24}$, $(CH_2)_nR^{24}$, y $R^{25}-R^{26}$, donde

- R^{25} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,
- R^{26} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de

carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{24} es seleccionado de cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, C(=O)OH, NHR^{27}-R, NR^{27}-R^{28}, $NR^{33}R^{27}$-R^{28}, $(CH_2)_nR^{27}$-R^{28} y R^{29}-R^{30},

- R^{27} es alquilo de 1-8 átomos de carbono,

- R^{28} es seleccionado de hidrógeno, arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, todos los cuáles, con excepción del hidrógeno, pueden ser fundidos con arilo 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11

átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

- R^{29} es seleccionado de arilo de 5-14 átomos de carbono, heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, cicloalquilo de 3-9 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5-9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heterocicloalquenilo de 3-8 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y

- R^{30} es seleccionado de hidrógeno, halógeno, haloalquilo de 1-8 átomos de carbono, y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, alquilo de 1-8 átomos de carbono, alquenilo de 2-8 átomos de carbono, alquinilo de 2-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-8 átomos de carbono, haloalcoxi de 1-8 átomos de carbono y un número de átomos de halógeno hasta el nivel perhalo, arilo de 5-14 átomos de carbono y heteroarilo de 4-11 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, S y O;

(2) se combina con R^6 para formar un radical de la fórmula $-Y-(CH_2)_n-Y-$,

donde Y y n tienen los significados mencionados arriba;

R^6

es seleccionado de hidrógeno, OH y X-R^{18}-R^{19},

donde X, R^{18} y R^{19}, tienen los significados mencionados arriba;

R^7

es seleccionado de hidrógeno, C(=O)R^{22}, $(CH_2)_n$-Y-R^{23}, y R^{12}-R^{13}

donde R^{22}, R^{23}, R^{12}, R^{13}, Y y n tienen los significados mencionados arriba;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

48. Un método de tratamiento o prevención de una condición o enfermedad mediada por PPAR-γ que comprende la administración a un mamífero de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 14, 18, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 35, 38, 40, 42 o 44.

49. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es osteoporosis u osteopenia.

50. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es cáncer.

51. El método de la reivindicación 50, donde dicho cáncer mediado por PPAR-γ es seleccionada de cáncer de seno, próstata, pulmón, liposarcoma y colón.

52. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es seleccionada de hiperglicemia, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, síndrome X y resistencia a la insulina.

53. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es seleccionado de dislipidemia,

hipertrigliceridemia, dislipidemia diabética, hiperlipidemia e hipercolesteremia.

54. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es una condición inflamatoria.

55. El método de la reivindicación 54, donde dicha condición inflamatoria es seleccionada de arteriosclerosis, enfermedades digestivas inflamatorias, enfermedad de Alzheimer y artritis reumatoide.

56. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es hipertensión.

57. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es obesidad.

58. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es un desorden de la piel.

59. El método de la reivindicación 58, donde dicho desorden de la piel es seleccionado de acné, psoriasis, dermatitis, eccema, y queratosis.

60. El método de la reivindicación 47 o 48, donde la condición o enfermedad mediada por PPAR-γ es lupus eritomatoso.

311

[illegible] Folios 315

[illegible]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicacion de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 49
- Dibujos de ser estos pertinentes [ND]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X] 2,3

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representacion gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Andrea Posse
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia