Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-89763

54. TITULO "TETRAHIDROCARBAZOLES Y DERIVADOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/86; A61K 31/40; A61P 31/10, 29/00, 25/28.

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 7 SEP 2001

(FORMA P 10)

55

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-089763 -00000-0000
2006-09-07 16:51:58 Dep 2020 NUECREACIONES
Fra 11 PATENTES Y M
Sub 379 FASENACIONALES
Act 411 PRESENTACION Folios 313

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

26/10/06

① SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② SOLICITANTE (71)	Nombre **F HOFFMANN-LA ROCHE AG** Dirección Grenzacherstrasse 124 CH 4070 Basilea Suiza Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza Lugar de Constitución Suiza Teléfono 3264270 Fax 6069701 E mail jllcco@lloredacamacho com	**IDENTIFICACION** C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º Bogotá Colombia Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho com	C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre DEHMLOW Henrietta KUHN Bernd MASCIARDRI Raffaello PANDAY Narendra RATNI Hasane y WRIGHT Matthew Blake Dirección Ritterstrasse 85 79639 Grenzach Wyhlen Sonnmattweg 42 CH-4410 Liestal Klybeckstrasse 228 CH-4057 Basel Muellheimerstrasse 55 CH 4057 Basel 4 rue Louis Pasteur F-68440 Habsheim y Pfeffingerstrasse 16 CH-4053 Basel Nacionalidad o Domicilio Alemania Suiza y Francia	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/002869 Fecha 17/03/05

Publicación Internacional No WO 2005/092858 A1 Fecha 06/10/05

⑥ Título (54) TETRAHIDROCARBAZOLES Y DERIVADOS

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 209/86 ; A61K 31/40 A 61P 31/10 129/00 (05/28

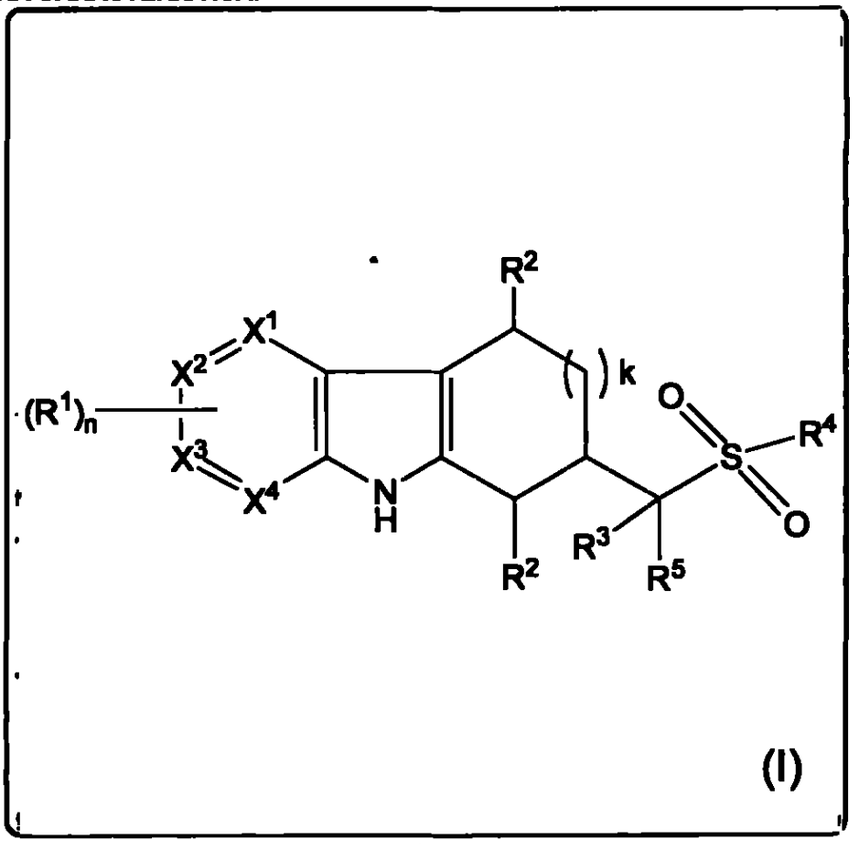
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	26/03/04	04101252 7

⑨ Comprobante de Pago No 06 65 477 **Fecha** 25/08/06

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión de los inventores
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredita 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 Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,477
FECHA : AGOSTO 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089763--00000-0000
Fec 2006-09-07 16:51:58 Dep 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra 11 PATENTES Y M
Cta 379 FASE NACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 13

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37212194	25/02/2006	6,638,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCION OFICIAL No

de un documento escrito en Inglés el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora lo mismo que la presente

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel representantes legales de F Hoffmann-La Roche que aparecen en un documento de Poder escrito en español e inglés confiendo a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster bajo el No 2004/20 el 17-08-2004 en Basilea Suiza

---

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario público

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea) 6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello 10 Firma

Cancilleria de Estado Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T
Traductora Juramentada
Resolucion 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

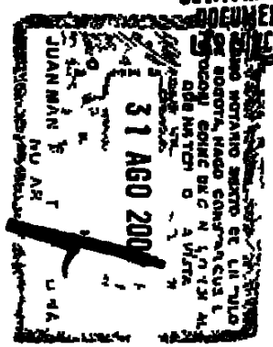
María Uricoechea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ZONA SET -3 P 12 12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



5

Los abajo firmados F HOFFMANN-LA ROCHE AG una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en 4070 Basilea Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5-83 piso 6o nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos recursos y presentar desistimientos formular descripciones enmiendas limitar el alcance de las solicitudes presentar oposiciones y apelaciones instaurar cancelaciones renunciar total o parcialmente a los registros abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros desistir percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned F HOFFMANN LA R CHE AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at 4070 Basel Switzerland

hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ of Bogota Colombia with offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ or the agents by any one of them appointed are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end to file petitions declarations claims recourses and withdrawals to draw up specifications to file amendments to limit the scope of applications file oppositions file cancellations total or partially waive registrations to pay all installments and effect all other payments prescribed by law to receive proper receipts to comply with all other requirements and in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition where the proceedings be passed over to the courts we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants before the competent judges with full powers to make arrangements to submit to arbitrators to desist to collect to appeal and in short with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do

DE BOGOTA ... ESTADO DEL CIRCULO ... PROTOCOLIZACION ... COPIA ... CON EL ORIGINAL ... 01 AGO 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 11th day of August 2006

F Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de **Suiza**, domiciliada en la ciudad de **Basilea, Suiza**, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Suiza**; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en **Suiza**, ciudad de **Basilea**, con fecha 19 junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August, 2004, personally. Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at **Suiza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of . two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Allg. Prot. 4 No. 20

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
CONSULADO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
31 AGO 2006
JUAN MANUEL COTERO MEDINA
NOTARIO

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by .....

.....

3. in his/her function as .....

4. and certified by the seal of the .....

.....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. No. 9335 / 19 326

9. Seal/Stamp: 10. Signature:

.....

Rudolf Fijg

STATE CHANCERY BASLE-CITY

31 AGO 2006

JUAN MANUEL ROMERO MEDINA

NOTARIO

7

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 060897763	No de Folio 7
		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002869

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D209/86 C07D209/88 C07D471/04 C07D401/12 C07D411/06, C07D411/14 C07D403/06 A61K31/40 A61P31/10 A61P29/00 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

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-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/090732 A (CHUGAI SIYAKU KABUSHIKI KAISHA; ARRHENIUS, THOMAS; CHENG, JIE-FEI; NA) 6 de Noviembre de 2003 (2003-11-06) reivindicación 1	1-42
A	WO 2004/011448 A (MERCK & CO., INC; JONES, A., BRIAN; ADAMS, ALAN, D; GREEN, AHREN, I; H) 5 de Febrero de 2004 (2004-02-05) reivindicaciones 1, 13	1-42
A	WO 03/099775 A (PHARMACIA CORPORATION; BECKER, DANIEL, P; DECRESCENZO, GARY, A; MALECH) 4 de Diciembre de 2003 (2003-12-04) reivindicación 1	1-42
A	WO 03/090746 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, ARRHENIUS, TOMAS; CHENG, JIE-FEI; NA) 6 de Noviembre de 2003 (2003-11-06) reivindicaciones 1, 28	1-42

☒ 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
27 de Julio de 2005	10/08/2005

Nombre y dirección del correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Bakboord, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002869

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 38-40
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 38-40 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la composición.

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:

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

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 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

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002869

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03090732	A	06-11-2003	AU	2003223684 A1	10-11-2003
			WO	03090732 A1	06-11-2003
WO 2004011448	A	05-02-2004	AU	2003256655 A1	16-02-2004
			EP	1534696 A1	01-06-2005
			WO	2004011448 A1	05-02-2004
WO 03099775	A	04-12-2003	US	2004048920 A1	11-03-2004
			AU	2003233670 A1	12-12-2003
			BR	0311282 A	19-04-2005
			CA	2486651 A1	04-12-2003
			EP	1511723 A1	09-03-2005
			WO	03099775 A1	04-12-2003
WO 03090746	A	06-11-2003	AU	2003222667 A1	10-11-2003
			WO	03090746 A1	06-11-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP2005/002869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/86 C07D209/88 C07D471/04 C07D401/12 C07D411/06
C07D411/14 C07D403/06 A61K31/40 A61P31/10 A61P29/00
A61P25/28

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/090732 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA; ARRHENIUS, THOMAS; CHENG, JIE-FEI; NA) 6 November 2003 (2003-11-06) claim 1	1-42
A	WO 2004/011448 A (MERCK & CO., INC; JONES, A., BRIAN; ADAMS, ALAN, D; GREEN, AHREN, I; H) 5 February 2004 (2004-02-05) claims 1,13	1-42
A	WO 03/099775 A (PHARMACIA CORPORATION; BECKER, DANIEL, P; DECRESCENZO, GARY, A; MALECH) 4 December 2003 (2003-12-04) claim 1	1-42
A	WO 03/090746 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA; ARRHENIUS, THOMAS; CHENG, JIE-FEI; NA) 6 November 2003 (2003-11-06) claims 1,28	1-42

[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
27 July 2005	10/08/2005

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	Bakboord, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 38-40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 38-40 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. [ ] 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:

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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.

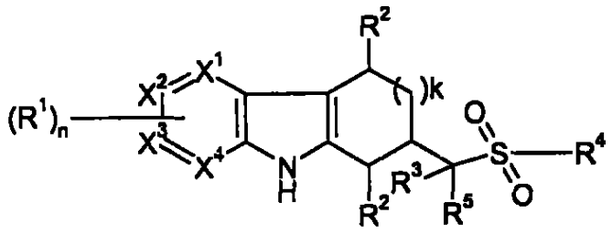
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03090732 A	06-11-2003	AU 2003223684 A1	10-11-2003
		WO 03090732 A1	06-11-2003
WO 2004011448 A	05-02-2004	AU 2003256655 A1	16-02-2004
		EP 1534696 A1	01-06-2005
		WO 2004011448 A1	05-02-2004
WO 03099775 A	04-12-2003	US 2004048920 A1	11-03-2004
		AU 2003233670 A1	12-12-2003
		BR 0311282 A	19-04-2005
		CA 2486651 A1	04-12-2003
		EP 1511723 A1	09-03-2005
		WO 03099775 A1	04-12-2003
WO 03090746 A	06-11-2003	AU 2003222667 A1	10-11-2003
		WO 03090746 A1	06-11-2003

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

15

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, -CN, $-NO_2$, $-SO_2Me$, alquilo inferior, trifluorometoxilo, $-OR^{11}$, piperidinilo, pirrolidinilo, y $-N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independentemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, siempre que no más de dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

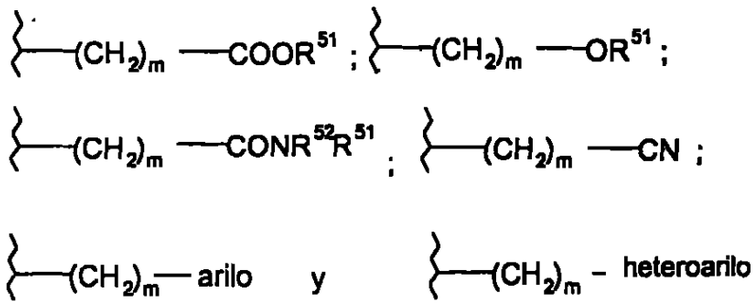
R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente de cada uno son

19

hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que contiene



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que contiene H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alquenilo inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, CF_3, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que contiene alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, $C(O)CF_3$, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-

heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -$COOR^{57}$, y -CH_2OR^{57}, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

o R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituido con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxilo inferior, alquilo inferior de hidroxilo, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccinado del grupo que contiene halógeno, -CN, -NO_2, -SO_2Me, alquilo inferior, trifluorometoxilo, -OR^{11}, y -$N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independentemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, considerando que no más de dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 pueden ser nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con desde uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado de grupo que contiene

$\}—(CH_2)_m—COOR^{51}$; $\}—(CH_2)_m—OR^{51}$;

$\}—(CH_2)_m—CONR^{52}R^{51}$; $\}—(CH_2)_m—CN$;

$\}—(CH_2)_m—$ arilo y $\}—(CH_2)_m—$ heteroarilo;

dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que contiene H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo inferior o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es

independientemente seleccionado del grupo que contiene, alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{55} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -$COOR^{57}$, y -CH_2OR^{57}, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} tomado junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde cada X^1, X^2, X^3, y X^4 es carbono.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde X^1 es nitrógeno y cada X^2, X^3, y X^4 es carbono.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 1, X^2 es carbono y R^1 está directamente unido al carbono X^2.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es seleccionado del grupo que contiene halógeno, ciano, nitro, SO_2Me, alquilo inferior, $N(Me)_2$ y piperidinilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en

donde R^1 es halógeno.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 es Cl.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 2.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cada R^1 es halogen.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X^2 es carbono, y uno de los grupos R^1 esta directamente unido al carbono X^2.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde k es 0.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^3 es H, halógeno o metilo.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^3 es F o metilo.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con uno a cinco sustituentes independientemente seleccionados a partir del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente de cada uno son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinil o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo inferior

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R^4 es seleccionado a partir del grupo que contiene naftilo, piridinilo, metilo, fenilo

o fenilo mono o di-sustituído, en donde los sustituyentes del fenilo son halógeno, N(alquilo inferior)$_2$ o OR^{41}, y en donde R^{41} se define cómo en la reivindicación 1.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^4 es fenilo, o fenilo mono o di-sustituído, en donde uno o más sustituyentes son halógeno.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^4 es fenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^4 es fenilo, 3-bromofenilo o 3-dimetilaminofenilo.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es seleccionado a partir de un grupo que contiene

$\}\!\!-(CH_2)_m-COOR^{51}$; $\}\!\!-(CH_2)_m-OR^{51}$

$\}\!\!-(CH_2)_m-CN$; $\}\!\!-(CH_2)_m-CONR^{52}R^{51}$;

y $\}\!\!-(CH_2)_m-$ heteroarilo

dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes seleccionados independentemiente del grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} es seleccionado del grupo consistente en H, alqui-

22

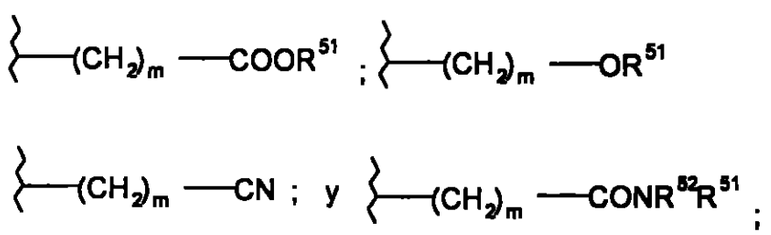
lo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H; R^{52} es alquilo inferior o -H; R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independentemiente seleccionado de un grupo consistente en alquilo ,-H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} es seleccionado del grupo consistente en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, $-COOR^{57}$, y $-CH_2OR^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} juntos con el átomo al que están unidos forman un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2; y

v es un número entero seleccionado de 0 a 4.

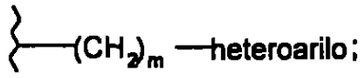
21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde m es 0.

22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19 o 21, en donde R^5 es seleccionado dèl grupo consistente en



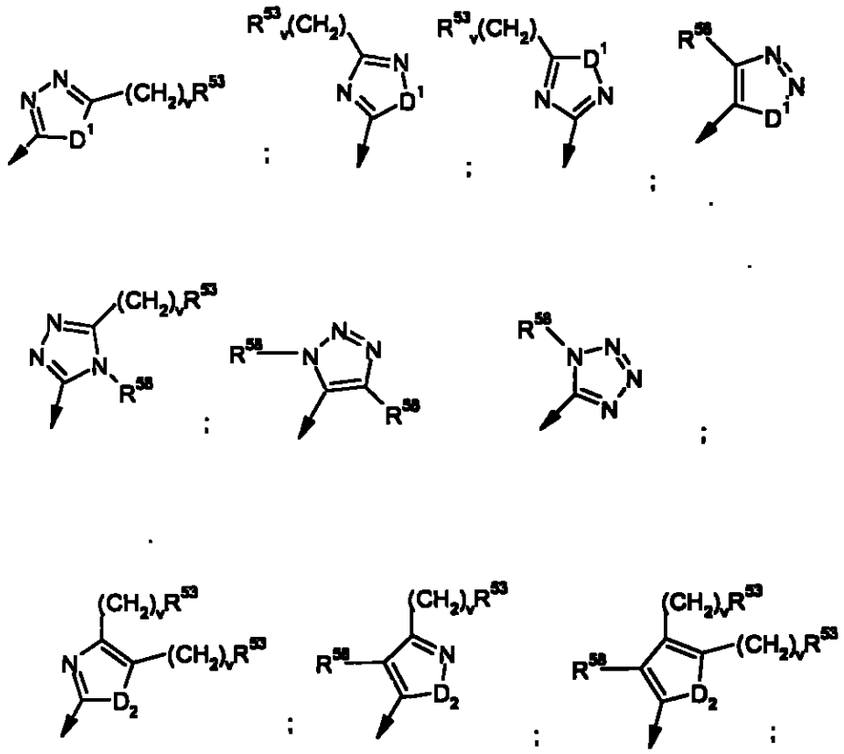
en donde R^{51} es seleccionado a partir del grupo que contiene H, alquilo, alilo, alquilarilo opcionalmente mono- o di- sustituido con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, o $-COOR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H; y R^{52} es alquilo inferior o H y, en donde m es definida como en la reivindicación 1.

23. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 20 o 21, en donde R^5 es seleccionado a partir del grupo que contiene



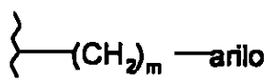
dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$ y, en donde m, v y R^{53} estan definidos como en la reivindicación 1.

24. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho heteroarilo es seleccionado a partir del grupo consistente en

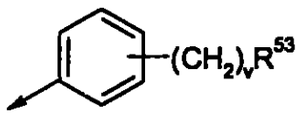


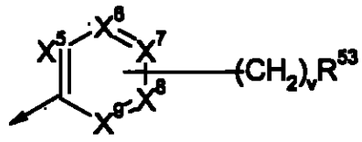
en donde **v** y R^{53} son definidos cómo en la reivindicación 19, R^{58} es independientemente seleccionado de H, halógeno y alquilo inferior, D^1 es O o S, y D^2 es O, S, o NR^{58}, y en donde, cuando dicho compuesto contiene dos grupos $(CH_2)_vR^{53}$, dichos grupos pueden estar opcionalmente unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo.

25. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es seleccionado a partir del grupo que contiene



en donde arilo es seleccionado a partir del grupo que contiene:





en donde R^{53} es descrito cómo en la reivindicación 1, y en donde X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 son seleccionados de carbono y nitrógeno con la condición que no más de dos de X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 pueden ser N al mismo tiempo, y en donde m y v son definidos cómo en la reivindicación 1.

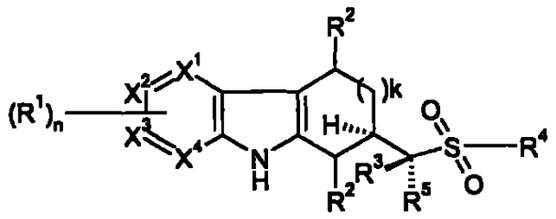
26. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 25, en donde m es 0.

27. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo consistente en oxadiazolilo, oxazolilo y benzotiazolilo, el cual es opcionalmente sustituído con alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o fenilo, el cual es opcionalmente sustituído con carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carbamoilo o di (alquilo inferior) carbamoilo.

28. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^5 es 5-metil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzoato de metil)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(ácido-4-benzoico)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-dimetilbenzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 4-(carboxilato de metil)-oxazo-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

26

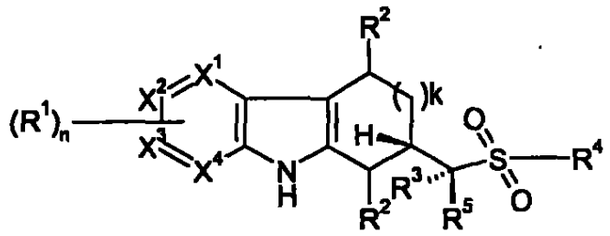
29. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 28, caracterizados por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo estan definidos en las reivindicaciones 1 a 28.

30. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizados por la fórmula (Ib)



(Ib)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

31. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, seleccionados a partir del grupo que contiene

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

30

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-

il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(2-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de meti-

33

lo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo;

ácido (*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propiónico;

ácido (*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acético;

(*RS,SR*)-2-(1-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-

dro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-N-bencil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(4-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-N-(4-bromo-bencil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3,5-difluoro-bencil)-2-fluoro-N-

32

metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-4-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;

(*RS*,*SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-N-Alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

Ácido (*RS*,*SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoico;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-bencil)-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxa-

36

33

diazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[1-Bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metanol;

37

34

Ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilamida;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-isoindol-1,3-diona;

(*RS,SR*)-C-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metilamina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-

38

35

dro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-acetamida;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-benzamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

y sales farmacéuticamente-aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, seleccionado del grupo consistente en

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

39

36

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

40

37

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente-aceptables de los mismos.

33. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación 1 a 30, seleccionados del grupo consistente en

(3-bromo-Bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo;

(RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(RS,SR) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

38

ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) 2-[(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etinil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[5-(4-benciloxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

ácido (RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR) (4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-fenil)-metanol;

(RS,SR) 2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-metilo}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

48

39

Ácido (RS,SR) 4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

Ácido (RS,SR) 4-{5-[bencenosulfonilo-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo}-benzoico;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N-metil-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonilo-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-ilo}-N-metil-amina;

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-

43

cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-N-(3-metil-but-2-enil)-acetamida;

(RS,SR)-5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-carbonitrilo;

(RS,SR)-{5-[-bencenosulfonil-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-3-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-{4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-fenilo}-metanol;

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{5-[(S)-bencenosulfonil-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-2,2,2-trifluoro-acetamida

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetra-

hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente acceptables de los mismos.

34. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a 30, seleccionados del grupo consistente en

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]-indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanesulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

Ácido (RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

45

36. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 cuando se elabora por un proceso acorde con la reivindicación 35.

37. Composiciones farmacéuticas conteniendo un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un vehiculo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

38. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para uso cómo una sustancia terapéutica activa.

39. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXRα y/o LXRβ, el método comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 a un ser humano o animal.

40. El método de la reivindicación 39, en donde dicha enfermedad es seleccionada a partir del grupo que consiste en niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL y/o alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleroticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias incluyendo colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable.

41. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas

43

LXRα y/o LXRβ.

42. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agoniastas LXRα y/o LXRβ.

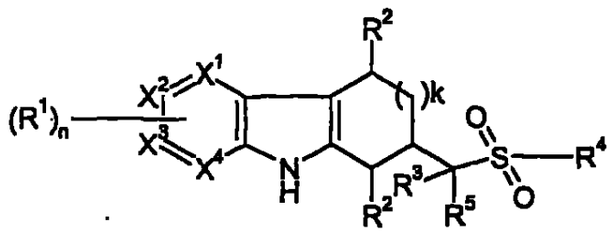
43. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.

44. Los nuevos compuestos, procesos, métodos así cómo el uso de tales compuestos sustancialmente cómo se ha descrito aquí.

***

Claims

1. Compounds of the formula (I)



(I)

wherein

n is an integer selected from 0 to 3;

R^1 is independently selected from the group consisting of halogen, -CN, -NO_2, -SO_2Me, lower alkyl, trifluoromethoxy, -OR^{11}, piperidinyl, pyrrolidinyl, and -$N(R^{11})(R^{11})$, wherein R^{11} is independently selected from lower alkyl and H,

X^1, X^2, X^3, and X^4 are independently selected from nitrogen and carbon, provided that no more than two of X^1, X^2, X^3, and X^4 can be nitrogen at one time, and when two of X^1, X^2, X^3, and X^4 are nitrogen, n is 0, 1, or 2;

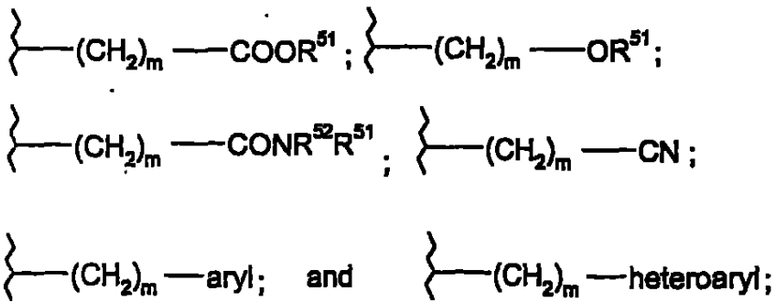
k is an integer from 0 to 1;

R^2 is H;

R^3 is H, alkyl, or halogen;

R^4 is aryl, heteroaryl, alkylaryl or alkylheteroaryl, all being optionally substituted with from one to five substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, $-OR^{41}$, lower alkynyl, and $NR^{42}R^{43}$, wherein R^{41} is lower alkyl or –H, R^{42} and R^{43} independently from each other are hydrogen or alkyl, or $NR^{42}R^{43}$ is piperidinyl or pyrrolidinyl, or R^4 is alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of



said aryl and heteroaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more susbtituents independently selected from the group consisting of H, halogen, lower alkyl and $(CH_2)_vR^{53}$, wherein

R^{51} is selected from the group consisting of H, alkyl, lower alkenyl and alkylaryl, said alkylaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more of lower alkyl, -CN, halogen, $-COOR^{54}$, and $-CH_2OR^{54}$, wherein R^{54} is alkyl or –H;

R^{52} is lower alkyl or –H;

R^{53} is H, alkyl, cycloalkyl, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, CF_3, $-CONH_2$,
$-CH_2OR^{55}$ or $-CONR^{55}R^{56}$, wherein R^{55} is independently selected from the group consisting of alkyl ,–H, -C(O)-aryl, -C(O)-alkyl, or –C(O)-heteroaryl, and R^{56} is selected from the group consisting of H, alkyl, $C(O)CF_3$, -C(O)-aryl, -C(O)-alkyl, .
–C(O)-heteroaryl, alkylaryl and alkylheteroaryl, and wherein said aryl, heteroaryl, alkylaryl and alkyl-heteroaryl are optionally substituted at one or more positions with one or more of alkyl, -CN, halogen, $-COOR^{57}$, and $-CH_2OR^{57}$, wherein R^{57} is lower alkyl or –H, or R^{55} and R^{56} together with the atom to which they are attached form a ring;
or R^{53} is aryl which can optionally be substituted with benzyloxy, carboxy, lower-alkoxy-carbonyl, hydroxy-lower-alkyl, halogen, carbamoyl, lower-alkyl-carbamoyl, di-lower-alkyl-carbamoyl,

m is an integer selected from 0 to 2;

v is an integer selected from 0 to 4;

and pharmaceutically-acceptable salts and/or pharmaceutically-acceptable esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

n is an integer selected from 0 to 3;

R^1 is independently selected from the group consisting of halogen, -CN, $-NO_2$,

49

46

-SO_2Me, lower alkyl, trifluoromethoxy, -OR^{11}, and -$N(R^{11})(R^{11})$, wherein R^{11} is independently selected from lower alkyl and H;

X^1, X^2, X^3, and X^4 are independently selected from nitrogen and carbon, provided that no more than two of X^1, X^2, X^3, and X^4 can be nitrogen at one time, and when two of X^1, X^2, X^3, and X^4 are nitrogen, n is 0, 1, or 2;

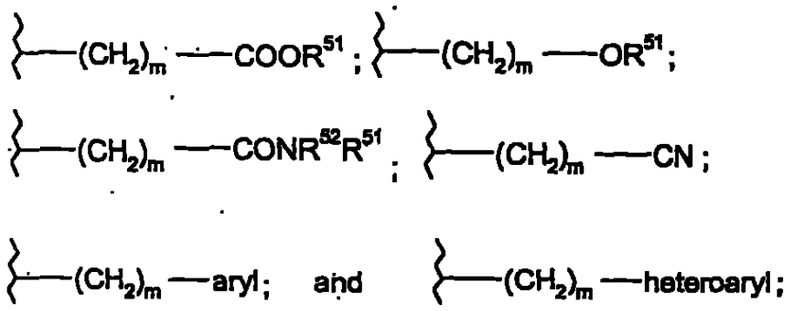
k is an integer from 0 to 1;

R^2 is H;

R^3 is H, alkyl, or halogen;

R^4 is aryl, heteroaryl, alkylaryl or alkylheteroaryl, all being optionally substituted with from one to five substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl and –OR^{41}, wherein R^{41} is lower alkyl or –H, or R^4 is alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of



said aryl and heteroaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more susbtituents independently selected from the group consisting of H, halogen, lower alkyl and $(CH_2)_vR^{53}$, wherein

R^{51} is selected from the group consisting of H, alkyl, allyl and alkylaryl, said alkylaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more of lower alkyl, -CN, halogen, -$COOR^{54}$, and -CH_2OR^{54}, wherein R^{54} is alkyl or –H;

R^{52} is lower alkyl or –H;

R^{53} is H, alkyl, cycloalkyl, -$COOR^{55}$, -$N(R^{55})(R^{56})$, -CH_2OH, -CN, -$CONH_2$, -CH_2OR^{55} or -$CONR^{55}R^{56}$, wherein R^{55} is independently selected from the group consisting of alkyl ,–H, -C(O)-aryl, -C(Q)-alkyl, or –C(O)-heteroaryl, and R^{56} is selected from the group consisting of H, alkyl, -C(O)-aryl,

50

-C(O)-alkyl, –C(O)-heteroaryl, alkylaryl and alkylheteroaryl, and wherein said aryl, heteroaryl, alkylaryl and alkyl-heteroaryl are optionally substituted at one or more positions with one or more of alkyl, -CN, halogen, -$COOR^{57}$, and -CH_2OR^{57}, wherein R^{57} is lower alkyl or –H, or R^{55} and R^{56} together with the atom to which they are attached form a ring;

m is an integer selected from 0 to 2;

v is an integer selected from 0 to 4;

and pharmaceutically-acceptable salts and/or pharmaceutically-acceptable esters thereof.

3. Compounds according to any one of claims 1 to 2, wherein each of X^1, X^2, X^3, and X^4 is carbon.

4. Compounds according to any one of claims 1 to 2, wherein X^1 is nitrogen and each of X^2, X^3, and X^4 is carbon.

5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein n is 1, X^2 is carbon and R^1 is directly attached to the X^2 carbon.

6. Compounds according to claim 5, wherein R^1 is selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, SO_2Me, lower alkyl, $N(Me)_2$, NHMe and piperidinyl.

7. Compounds according to claim 6, wherein R^1 is halogen.

8. Compounds according to claim 7, wherein R^1 is Cl.

9. Compounds according to any of claims 1 to 3, wherein n is 2.

10. Compounds according to claim 9, wherein each R^1 is halogen.

11. Compounds according to claim 10, wherein X^2 is carbon, and one of the R^1 groups is directly attached to the X^2 carbon.

12. Compounds according to any one of claims 1 to 11, wherein k is 0.

13. Compounds according to any one of claims 1 to 12, wherein R^3 is H, halogen or methyl.

14. Compounds according to any one of claims 1 to 13, wherein R^3 is F or methyl.

15. Compounds according to any one of claims 1 to 14, wherein R^4 is aryl or heteroaryl, all being optionally substituted with from one to five substituents independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, $-OR^{41}$, lower alkynyl, and $NR^{42}R^{43}$, wherein R^{41} is lower alkyl or –H, R^{42} and R^{43} independently from each other are hydrogen or alkyl, or $NR^{42}R^{43}$ is piperidinyl or pyrrolidinyl, or R^4 is lower alkyl

16. Compounds according to any one of claims 1 to 15, wherein R^4 is selected from the group consisiting of napthyl, pyridinyl, methyl, phenyl or mono-or di-substituted phenyl, wherein the phenyl substituents are halogen, N(lower alkyl)$_2$ or OR^{41}, and wherein R^{41} is defined as in claim 1.

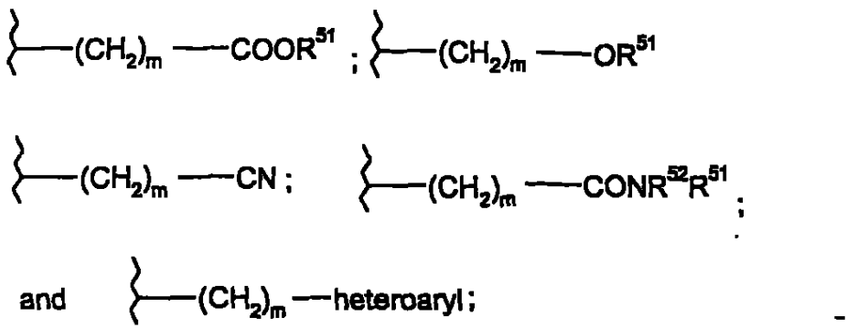
17. Compounds according to any one of claims 1 to 16, wherein R^4 is phenyl, or mono- or di-substituted phenyl, wherein the one or more substituents are halogen.

18. Compounds according to any one of claims 1 to 17, wherein R^4 is phenyl, 4-chlorophenyl, 3-fluorophenyl, or 3,4-difluorophenyl.

19. Compounds according to any one of claims 1 to 16, wherein R^4 is phenyl, 3-bromophenyl or 3-dimethylaminophenyl.

20. Compounds according to any one of claims 1 to 19, wherein R^5 is selected from the group consisting of

52



said heteroaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more substituents independently selected from the group consisting of H, halogen, lower alkyl and $(CH_2)_vR^{53}$, wherein

R^{51} is selected from the group consisting of H, alkyl, allyl and alkylaryl, said alkylaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more of lower alkyl, -CN, halogen, $-COOR^{54}$, and $-CH_2OR^{54}$, wherein R^{54} is alkyl or –H;

R^{52} is lower alkyl or –H;

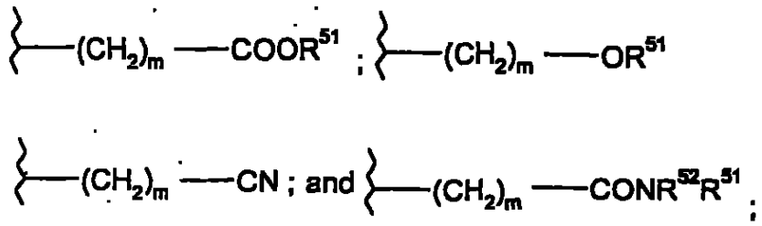
R^{53} is H, alkyl, cycloalkyl, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ or $-CONR^{55}R^{56}$, wherein R^{55} is independently selected from the group consisting of alkyl ,–H, -C(O)-aryl, -C(O)-alkyl, or –C(O)-heteroaryl, and R^{56} is selected from the group consisting of H, alkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-alkyl, –C(O)-heteroaryl, alkylaryl and alkylheteroaryl, and wherein said aryl, heteroarly, alkylaryl and alkyl-heteroaryl are optionally substituted at one or more positions with one or more of alkyl, -CN, halogen, $-COOR^{57}$, and $-CH_2OR^{57}$, wherein R^{57} is lower alkyl or –H, or R^{55} and R^{56} together with the atom to which they are attached form a ring;

m is an integer selected from 0 to 2; and

v is an integer selected from 0 to 4.

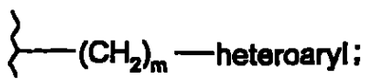
21. Compounds according to any of claims 1 to 20, wherein m is 0.

22. Compounds according to claim 19 or 21, wherein R^5 is selected from the group consisting of



wherein R^{51} is selected from the group consisting of H, alkyl, allyl, alkylaryl optionally mono- or di- substituted at with one or more of lower alkyl, -CN, halogen, or -$COOR^{54}$, wherein R^{54} is alkyl or –H; and R^{52} is lower alkyl or H and , wherein m is defined as in claim 1.

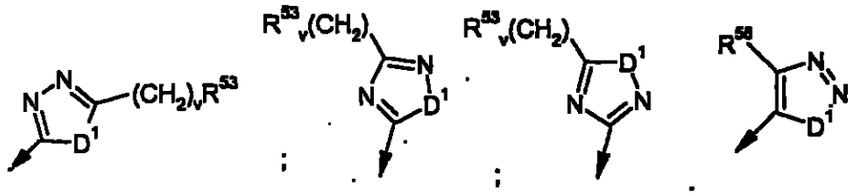
23. Compounds according to claim 20 or 21, wherein R^5 is selected from the group consisting of

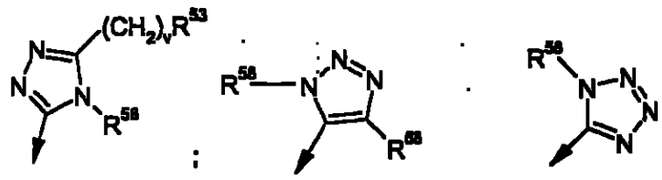


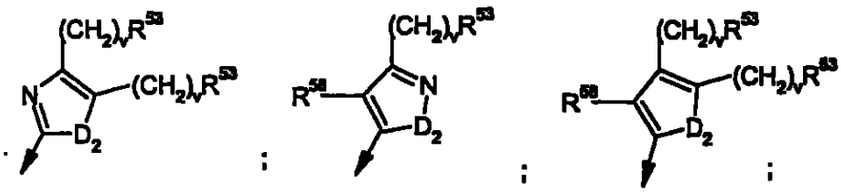
said heteroaryl being optionally substituted at one or more positions with one or more susbtituents independently selected from the group consisting of H, halogen, lower alkyl and $(CH_2)_vR^{53}$ and, wherein m, v and R^{53} are defined as in claim 1.

24. Compounds according to claim 23, wherein said heteroaryl is selected from the group consisting of

54

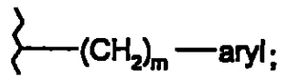




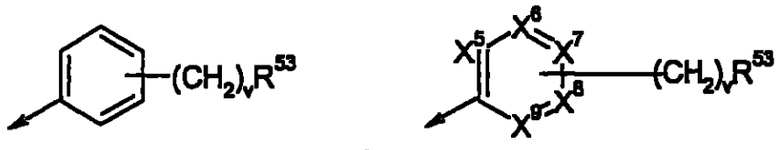


wherein v and R^{53} are as defined in claim 19, R^{58} is independently selected from H, halogen and lower alkyl, D^1 is O or S, and D^2 is O, S, or NR^{58}, and wherein, when said compound contains two $(CH_2)_vR^{53}$ groups, said groups may be optionally joined together along with the atoms to which they are attached to form a ring.

25. Compounds according to any one of claims 1 to 19, wherein R^5 is selected from the group consisting of



wherein aryl is selected from the group consisting of:



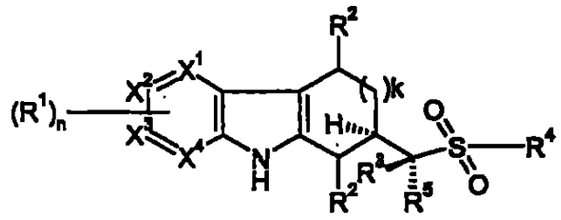
wherein R^{53} is as described in claim 1, and wherein X^5, X^6, X^7, X^8 and X^9 are selected from carbon and nitrogen with the proviso that no more than two of X^5, X^6, X^7, X^8 and X^9 can be N at one time, and wherein m and v are defined as in claim 1.

26. Compounds according to claim 25 wherein m is 0.

27. Compounds according to any one of claims 1 to 19, wherein R^5 is a heteroaryl selected from the group consisting of oxadiazolyl, oxazolyl and benzothiazolyl, which heteroaryl is optionally substituted with lower alkyl, lower alkoxy carbonyl or phenyl, which phenyl is optionally substituted with carboxy, lower alkyl carbonyl, carbamoyl or di (lower alkyl) carbamoyl.

28. Compounds according to claim 27, wherein R^5 is 5-methyl-(1,3,4)oxadiazol-2-yl, 5-(4-benzoic acid methyl ester)-(1,3,4)oxadiazol-2-yl, 5-(4-benzoic acid)-(1,3,4)oxadiazol-2-yl, 5-(4-benzamide)-(1,3,4)oxadiazol-2-yl, 5-(4-dimethylbenzamide)-(1,3,4)oxadiazol-2-yl, 4-(carboxylic acid methyl ester)-oxazo-2-yl or benzothiazol-2-yl.

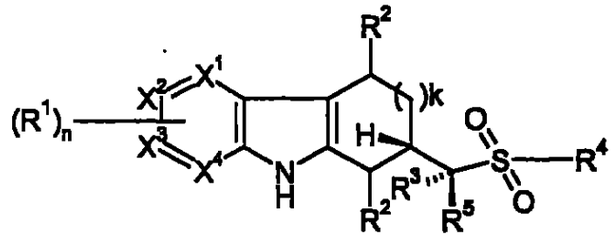
29. Compounds according to any of claims 1 to 28, characterized by formula (Ia)



(Ia)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 and X^4 are as defined in any of claims 1 to 28.

30. Compounds according to any of claims 1 to 28, characterized by formula (Ib)



(Ib)

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 and X^4 are as defined in any of claims 1 to 28.

31. Compounds according to any one of claims 1 to 30, selected from the group consisting of

Benzenesulfonyl-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-acetic acid methyl ester;

Benzenesulfonyl-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-acetic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-cyano-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(2-chloro-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[3,2-b]indol-7-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-methanesulfonyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS*,*SR*)-Benzenesulfonyl-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-fluoro-(6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-cyano-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(2-chloro-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[3,2-b]indol-7-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(5-chloro-1,2,3,8-tetrahydro-4,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

58

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(naphthalene-1-sulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(naphthalene-2-sulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(3,4-dichloro-benzenesulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(toluene-3-sulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(3-methoxy-benzenesulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(2-Chloro-benzenesulfonyl)-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(2-methoxy-benzenesulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-(4-fluoro-benzenesulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-(pyridine-3-sulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(3-methoxy-benzenesulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(pyridine-2-sulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(pyridine-3-sulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-(pyridine-2-sulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid;

(*RS,SR*)-2-(1-Benzenesulfonyl-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionitrile;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionitrile;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetonitrile;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N,N-dimethyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-fluoro-N,N-dimethyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-N,N-dimethyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-N,N-dimethyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-N-benzyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-N-(4-cyano-benzyl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-N-(4-bromo-benzyl)-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-N-(3,5-difluoro-benzyl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-4-({[2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-3-({[2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-benzoic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-N-(2-cyano-benzyl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-N-Allyl-2-benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-N-(3-cyano-benzyl)-2-fluoro-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-3-({[2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-acetyl]-methyl-amino}-methyl)-benzoic acid;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-(3-hydroxymethyl-benzyl)-N-methyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(S)-2-[(R)-Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(R)-2-[(S)-Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-[1-Benzenesulfonyl-1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-(Benzenesulfonyl-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-(5-cyclopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-fluoro-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-(5-cyclopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-fluoro-methyl]-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-dimethyl-amine;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-dimethyl-amine;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-fluoro-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-methanol;

(*RS,SR*)-5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylic acid;

(*RS,SR*)-5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carboxylic acid amide;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-dimethyl-amine;

(*RS,SR*)-7-Chloro-2-[(3-chloro-benzenesulfonyl)-fluoro-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-7-Chloro-2-[(3-chloro-benzenesulfonyl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-isoindole-1,3-dione;

(*RS,SR*)-C-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-methylamine;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-dimethyl-amine;

60

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-diethyl-amine;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-diethyl-amine;

(*RS,SR*)-2-(Benzenesulfonyl-benzooxazol-2-yl-fluoro-methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-N-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-acetamide;

(*RS,SR*)-N-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-benzamide;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-dimethylamino-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-methanesulfonyl-acetic acid methyl ester

(*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-methanesulfonyl-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Dimethylamino-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-methanesulfonyl-propionic acid methyl ester;

and pharmaceutically-acceptable salts and/or pharmaceutically-acceptable esters thereof.

32. A compound according to any one of claims 1 to 31, selected from the group consisting of

64

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-Benzenesulfonyl-2-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-Benzenesulfonyl-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(3-Chloro-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-(7-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-(3,4-difluoro-benzenesulfonyl)-fluoro-acetic acid methyl ester;

(*RS,SR*)-2-(6-Chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-yl)-2-fluoro-2-(3-fluoro-benzenesulfonyl)-N,N-dimethyl-acetamide;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(S)-2-[(R)-Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(R)-2-[(S)-Benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-2-[Benzenesulfonyl-(5-cyclopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-fluoro-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS,SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-dimethyl-amine;

(*RS*,*SR*)-2-[Benzenesulfonyl-fluoro-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(*RS*,*SR*)-{5-[Benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-dimethyl-amine;

and pharmaceutically-acceptable salts and/or pharmaceutically-acceptable esters thereof.

33. Compounds according to any one of claims 1 to 30, selected from the group consisting of

(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-acetic acid methyl ester;

(RS, SR)-2-(3-bromo-benzenesulfonyl)-2-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-propionic acid methyl ester;

(RS, SR)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-yl-benzenesulfonyl)-propionic acid methyl ester;

(RS, SR) 2-[1-(3-bromo-benzenesulfonyl)-1-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR)-2-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR) 2-[(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-(3-bromo-benzenesulfonyl)-fluoro-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR) {3-[(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methanesulfonyl]-phenyl}-dimethyl-amine;

(RS, SR)-7-chloro-2-[(3-ethynyl-benzenesulfonyl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR)-2-[5-(4-benzyloxy-benzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-(3-bromo-benzenesulfonyl)-fluoro-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR)-7-chloro-2-[(3-ethyl-benzenesulfonyl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid methyl ester;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid;

(RS, SR) (4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-phenyl)-methanol;

(RS, SR) 2-{benzenesulfonyl-fluoro-[5-(4-iodo-benzyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-methyl}-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR) 4-{5-[(benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid;

(RS, SR) 4-{5-[benzenesulfonyl-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl}-benzoic acid;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzamide;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-N-methyl-benzamide;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-N,N-dimethyl-benzamide;

(RS,SR)-2-[-benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-2-[-benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-piperidin-1-yl-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

67

(RS,SR)- N-{2-[-benzenesulfonyl-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-7-yl}-N-methyl-amine;

2-[benzenesulfonyl-fluoro-(5-trifluoromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-2-(1-benzenesulfonyl-2-methoxy-1-methyl-ethyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-2-benzenesulfonyl-2-(-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)-2-fluoro-N-methyl-N-(3-methyl-but-2-enyl)-acetamide;

(RS,SR)-5-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazole-3-carbonitrile;

(RS,SR)-{5-[-benzenesulfonyl-(-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-dimethyl-amine;

(RS,SR)-4-[({5-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-amino)-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(RS,SR)-3-[({5-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-amino)-methyl]-benzoic acid methyl ester;

(RS,SR)-{4-[({5-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-amino)-methyl]-phenyl}-methanol;

(RS,SR)-2-(benzenesulfonyl-pyridin-2-yl-methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-N-{5-[(S)-benzenesulfonyl-((R)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl}-2,2,2-trifluoro-acetamide

2-[benzenesulfonyl-fluoro-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-2-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester;

2-(benzenesulfonyl-benzothiazol-2-yl-fluoro-methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS,SR)-2-[-benzenesulfonyl-(4,5-dimethyl-oxazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof.

34. Compounds according to any one of claims 1 to 30, selected from the group consisting of

(RS, SR)-2-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methyl]-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

(RS, SR) {3-[(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-methanesulfonyl]-phenyl}-dimethyl-amine;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid methyl ester;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzoic acid;

(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-benzamide;

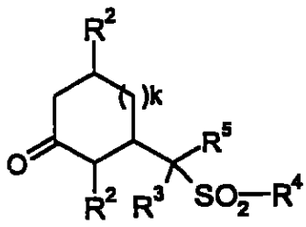
(RS, SR) 4-{5-[(3-bromo-benzenesulfonyl)-(7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-N,N-dimethyl-benzamide;

(RS,SR)-2-[-benzenesulfonyl-(-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indol-2-yl)-fluoro-methyl]-oxazole-4-carboxylic acid methyl ester;

2-(benzenesulfonyl-benzothiazol-2-yl-fluoro-methyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-cyclopenta[b]indole;

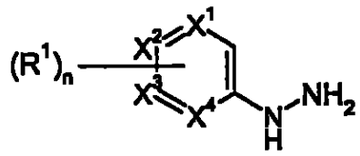
and pharmaceutically-acceptable salts and/or pharmaceutically-acceptable esters thereof.

35. A process for the manufacture of a compound of formula I according to any one of claims 1 to 34, the process comprising the steps of reacting a compound of formula (II)



II

wherein R^2, R^3, R^4, R^5, and k have the siginificances given in any one of claims 1 to 31, with a compound of formula III



III

wherein R^1, n, X^1, X^2, X^3, and X^4 have the siginificances given in any one of claims 1 to 31, and optionally converting the compound of formula I to a pharmaceutically acceptable salt and/or a pharmaceutically acceptable ester.

36. Compounds according to any of claims 1 to 34 when manufactured by a process according to claim 35.

37. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 34 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

38. Compounds according to any of claims 1 to 34 for use as a therapeutic active substance.

39. A method for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by LXRα and/or LXRβ agonists, the method comprising administering a compound according to any of claims 1 to 34 to a human being or animal.

40. The method of claim 39, wherein said disease is selected from the group consisiting of increased lipid and cholesterol levels, particularly low HDL-cholesterol and/or high LDL-cholesterol, atherosclerotic diseases, diabetes, particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, sepsis, inflammatory diseases including colitis, pancreatitis, cholestasis/fibrosis of the liver, and diseases that have an inflammatory component such as Alzheimer's disease or impaired/improvable cognitive function.

41. The use of a compound according to any of claims 1 to 34 for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by LXRα and/or LXRβ agonists.

42. The use of a compound according to claims 1 to 34 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are modulated by LXRα and/or LXRβ agonists.

43. The use of a compound according to claims 1 to 34 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis, increased lipid and cholesterol levels, low HDL-cholesterol, high LDL-cholesterol, non-insulin dependent diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, Alzheimer's disease, sepsis, and/or inflammatory diseases.

44. The novel compounds, processes, methods as well as the use of such compounds substantially as described hereinbefore.

***

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
6 de Octubre de 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/092856 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 209/86, 209/88, 471/04, 401/12, 411/06, 411/14, 403/06, A61K 31/40, A61P 31/10, 29/00, 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/002869

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Marzo de 2005 (17.03.2005)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
04101252.7 26 de Marzo 2004 (26.03.2004) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estado Unidos): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e
(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente): DEHMLOW, Henrietta [DE/DE]; Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MASCIARDRI, Raffaello [CH/CH]; Klybeckstrasse 228, CH-4057 Basel (CH). PANDAY, Narendra [FR/CH]; Gueterstrasse 213, CH-4053 Basel (CH). RATNI, Hasane [FR/FR]; 4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim (FR). WRIGHT, Matthew, Blake [US/CH]; Peter Rot-Strasse 76, CH-4058 Basel (CH).

(74) Agente: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

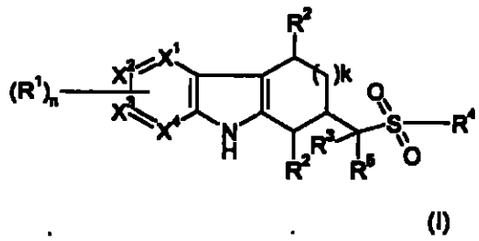
(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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: "TETRAHIDROCARBAZOLES Y DERIVADOS"



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, X^3, X^4, n, y k son definidos en la descripción y reivindicaciones, y a sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXRα y/o LXRβ, incluyendo niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus noinsulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, enfermedades inflamatorias tales cómo colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales cómo enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092856 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 209/86, 209/88, 471/04, 401/12, 411/06, 411/14, 403/06, A61K 31/40, A61P 31/10, 29/00, 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP2005/002869

(22) International Filing Date: 17 March 2005 (17.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04101252.7 26 March 2004 (26.03.2004) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DEHMLOW, Henriette [DE/DE]; Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MASCIADRI, Raffaello [CH/CH]; Klybeckstrasse 228, CH-4057 Basel (CH). PANDAY, Narendra [FR/CH]; Gusterstrasse 213, CH-4053 Basel (CH). RATNI, Hasane [FR/FR]; 4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim (FR). WRIGHT, Matthew, Blake [US/CH]; Peter Rot-Strasse 76, CH-4058 Basel (CH).

(74) Agent: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

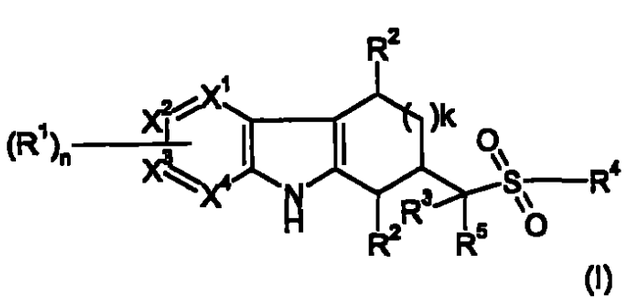
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

(54) Title: TETRAHYDROCARBAZOLES AND DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, X^3, X^4, n, and k are defined in the description and claims, and pharmaceutically acceptable salts and/or pharmaceutically acceptable esters thereof. The compounds are useful for in the treatment and prophylaxis of diseases which are modulated by LXRα and/or LXRβ agonists, including increased lipid and cholesterol levels, particularly low HDL-cholesterol, high LDL-cholesterol, atherosclerotic diseases, diabetes, particularly non-insulin dependent diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, Alzheimer's disease, sepsis, inflammatory diseases such as colitis, pancreatitis, cholestasis/fibrosis of the liver, and diseases that have an inflammatory component such as Alzheimer's disease or impaired/improvable cognitive function.

WO 2005/092856 A1

70

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22232	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/002869	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.03.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.03.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D209/86, C07D209/88, C07D471/04, C07D401/12, C07D411/06, C07D411/14, C07D403/06, A61K31/40, A61P31/10, A61P29/00, A61P25/28		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☐ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de _ hojas, como sigue:

      ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. 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
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 14.09.2005	Fecha de terminación de este reporte 14.02.2006
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Bakboord, J Teléfono No. +49 89 2399 -

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

74

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002869

Casilla No. I Bases del reporte

1. **Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.**

☐ **Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:**

☐ **búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))**
☐ **publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)**
☐ **examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)**

2. **Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):**

Descripción, Páginas

1-131 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-43 como se presentaron originalmente

☐ **listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia**

3. ☐ **Las modificaciones resultaron en la cancelación de:**

☐ **la descripción, páginas**
☐ **las reivindicaciones, Nos.**
☐ **los dibujos, hojas/figuras**
☐ **listado de secuencia (*especificar*)**
☐ **cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)**

4. ☐ **Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

☐ **la descripción, páginas**
☐ **las reivindicaciones, Nos.**
☐ **los dibujos, hojas/figuras**
☐ **secuencia que enumera (*especificar*):**
☐ **alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):**

* **Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".**

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002869

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 38-40

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 38-40 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ 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.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002869

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-42
	No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	1-42
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-37, 41, 42
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

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

Las reivindicaciones 38-40 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

La Reivindicación 43 es una reivindicación ómnibus, que no es clara bajo el Artículo 6 PCT. Por lo tanto, esta reivindicación no ha sido buscada.

V **Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración**

V.1 La presente solicitud se relaciona con tetrahidrocarbazoles y derivados a ser usado como agonistas del Receptor X del hígado (LXR).

V.2 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/090732 A
D2: WO 2004/011448 A
D3: WO 03/099775 A
D4: WO 03/090746 A

V.3 Novedad

El Documento D1 revela derivados de fenilo como moduladores del LXR.
El Documento D2 revela derivados de bencisoxazol como ligandos de LXR.
El Documento D3 revela derivados de bencilsulfonilmetilo como moduladores de LXR.
El Documento D4 revela 1,3-tiazoles como moduladores de LXR

No se revela un compuesto de formula I en ninguno de los documentos. Las reivindicaciones 1-33 y 35 por lo tanto, cumplen los requerimientos del Art. 33(2) PCT.

La Reivindicación 34 describe un proceso para la fabricación de un compuesto de formula I y en consecuencia es novedoso.

La Reivindicación 36 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I y en consecuencia es novedosa.

La Reivindicación 37 describe compuestos de formula I para uso como sustancia activa terapéutica y en consecuencia es novedosa.

Las Reivindicaciones 38 y 39 describen un método de tratamiento que comprende administrar un compuesto de formula I y en consecuencia son novedosas.

La Reivindicación 40 describe el uso de un compuesto de formula I para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y en consecuencia es novedosa.

Las reivindicaciones 41 y 42 describen el uso de un compuesto de formula I para la preparación de un medicamento y en consecuencia son novedosas.

V.4 Nivel Inventivo

Partiendo de los documentos D1-D4 el problema a ser resuelto mediante la presente solicitud puede considerarse como la forma de proveer moduladores de LXR novedosos posiblemente mejorados. El solicitante muestra en la página 38, líneas 13-19 que ciertos compuestos de la presente solicitud se enlazan al receptor de LXR. Como los compuestos de la presente solicitud no se han hecho obvios por la técnica previa, la solución del solicitante puede considerarse como que involucra un mérito inventivo (Art. 33(3) PCT).

V.5 Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 38-40 acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un

compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22232	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2005/002869	International filing date *(day/month/year)* 17.03.2005	Priority date *(day/month/year)* 26.03.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/86, C07D209/88, C07D471/04, C07D401/12, C07D411/06, C07D411/14, C07D403/06, A61K31/40, A61P31/10, A61P29/00, A61P25/28		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

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

   ☒ Box No. I Basis of the opinion
   ☐ Box No. II Priority
   ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   ☐ Box No. VI Certain documents cited
   ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
14.09.2005	14.02.2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bakboord, J Telephone No. +49 89 2399-

INTERNATIONAL PRELIMINARY REP RT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/002869

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-131 as originally filed

Claims, Numbers

1-43 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below 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)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/EP2005/002869

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions 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 examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 38-40

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 38-40 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

~~see separate sheet~~

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

☐ 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 the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

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

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/002869

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-42
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-42
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-37, 41, 42
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

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

Claims 38-40 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Claim 43 is an omnibus claim, which is not clear under Art 6 PCT. This claim has therefore not been searched.

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present application relates to tetrahydrocarbazoles and derivatives to be used as Liver-X-Receptor (LXR) agonists.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/090732 A
D2: WO 2004/011448 A
D3: WO 03/099775 A
D4: WO 03/090746 A

V.3 Novelty

Document D1 discloses phenyl derivatives as LXR modulators.
Document D2 discloses benzisoxazole derivatives as LXR ligands.
Document D3 discloses benzylsulfonylmethyl derivatives as LXR modulators.
Document D4 discloses 1,3 thiazoles as LXR modulators.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-33 and 35 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 34 describes a process for the manufacture of a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 36 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 37 describes compounds of formula I for use as a therapeutic active substance and is novel by consequence.

Claims 38 and 39 describe a method of treatment comprising administering a compound of formula I and are novel by consequence.

Claim 40 describes the use of a compound of formula I for the treatment and/or prophylaxis of diseases and is novel by consequence.

Claims 41 and 42 describe the use of a compound of formula I for the preparation of a medicament and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from documents D1-D4 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved LXR modulators. The applicant shows on page 38 lines 13-19 that certain compounds of the present application bind to the LXR receptor. As the compounds of the present application have not been made obvious by the prior art, the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT).

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 38-40 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a

known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

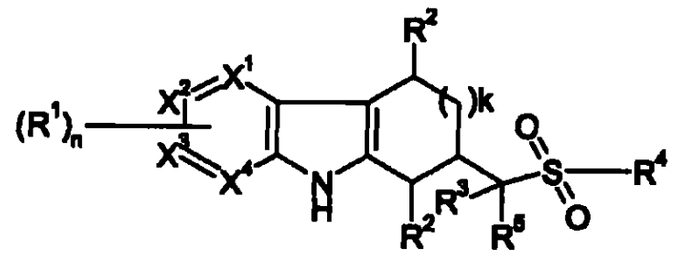
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

85

TETRAHIDROCARBAZOLES Y DERIVADOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, X^3, X^4, n, y k son definidos en la descripción y reivindicaciones, y a sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXRα y/o LXRβ, incluyendo niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus noinsulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, enfermedades inflamatorias tales cómo colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales cómo enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable.

89

Los receptores hepáticos X (LXRs) son miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares. Los LXRs se activan mediante oxiesteroles endógenos y regulan la transcripción de genes controlando múltiples vías metabólicas. Se han descrito dos subtipos, LXRα y LXRβ (Willy et al., Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al., Proc Natl Acad Sci USA.1994, 9:10809-13). LXRβ es expresado de forma ubícua, mientras que LXRα es expresado mayoritariamente en tejidos metabolizantes de colesterol como el hígado, tejido adiposo, intestino y macrófagos. Los LXRα modulan una variedad de respuestas fisiológicas que incluyen la regulación de la absorción del colesterol, la eliminación de colesterol (síntesis de ácidos biliares), y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos mediante lipoproteínas al hígado. Los LXRα también están implicados en el metabolismo de la glucosa, en el metabolismo del colesterol en el cerebro, en la diferenciación celular, y en la inflamación.

Actualmente, aproximadamente la mitad de todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria tienen bajas concentraciones en plasma de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). La función ateroprotectora de las HDL se manifestó primero hace casi 25 años y estimuló la exploración de los factores genéticos y ambientales que influyen los niveles del HDL-C (Miller NE., Lipids 1978,13:914-9). La función protectora de las HDL proviene de su papel en un proceso llamado transporte reverso de co-

lesterol. Las HDL median la extracción de colesterol desde las células en tejidos periféricos, incluyendo células espumosas de macrófagos en las lesiones ateroescleróticas de la pared arterial. Las HDL entregan su colesterol al hígado y a los órganos de metabolización de esteroles para la conversión en bilis y la eliminación en heces. Hay estudios que han mostrado que los niveles de HDL-C son pronóstico de riesgo de enfermedad arterial coronaria independientemente de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (Gordon et al., Am J Med. 1977, 62:707-14).

Actualmente, la prevalencia estimada de edad ajustada entre Americanos de 20 años y más mayores que tienen niveles de HDL-C inferiores a 35 mg/dl es de un 16% (hombres) y un 5,7% (mujeres). Un incremento sustancial de HDL-C se logra actualmente mediante tratamiento con niacina en varias fórmulaciones. No obstante, los efectos secundarios sustanciales desfavorables limitan el potencial terapéutico de este enfoque.

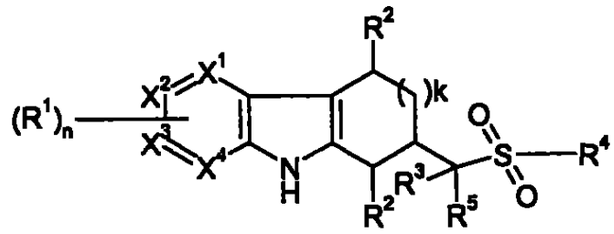
Se ha observado que casi el 90% de los 14 millones de pacientes diagnosticados con diabetes de tipo 2 en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos, y una alta proporción de pacientes diabéticos de tipo 2 tienen concentraciones anormales de lipoproteínas. Los estudios han mostrado que la prevalencia de colesterol total >240 mg/dl es del 37% en hombres diabéticos y del 44% en mujeres. Los porcentajes para LDL-C > 160 mg/dl son 31% y 44%, y para HDL-C < 35 mg/dl son 28% y 11%, en hombres y mujeres diabéticos

respectivamente. La diabetes es una enfermedad en la que la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en sangre se disminuye a causa del deterioro parcial en la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes tipo II (DT2) también se llama diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) y se ha demostrado que afecta al 80-90% de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados. En la DT2, los islotes pancreáticos de Langerhans continúan produciendo insulina. No obstante, los órganos diana para la acción de la insulina, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, exhiben una profunda resistencia para la estimulación de insulina. El cuerpo intenta compensar produciendo altos niveles de insulina no fisiológicos, que al final disminuye en las etapas posteriores de la enfermedad, debido al agotamiento y fallo de la capacidad pancreática de producción de insulina. De esta manera, la DT2 es un síndrome metabólico-cardiovascular asociado a múltiples comorbilidades, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y ateroesclerosis inflamatoria.

La primera línea de tratamiento para la dislipidemia y la diabetes actualmente implica generalmente una dieta baja en grasas y baja en glucosa, ejercicio y pérdida de peso. No obstante, el cumplimiento puede ser moderado, y como la enfermedad progresa, es necesario el tratamiento de las varias deficiencias metabólicas con agentes moduladores de lípidos como estatinas y fibratos para las dislipidemias, y fármacos hipoglucémicos, por ejemplo sulfonilureas, metfor-

mina, o sintetizadores de insulina de la clase de tiazolidinedionas (TZD) de agonistas PPARγ, para la resistencia a insulina. Recientes estudios suministran evidencias que los moduladores de LXRs resultarían en compuestos con potencial terapéutico mejorado, y como tales, los moduladores de los LXRs mejorarían el perfil de lípidos en plasma, y elevarían los niveles de HDL-C (Lund et al., Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1169-77). Los LXRs se conocen también por controlar el flujo de colesterol de las células espumosas de los macrófagos de la lesión ateroesclerótica, y los agonistas de los LXRs se han mostrado que son ateroprotectores (Joseph and Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:192-7). De esta manera, los moduladores de los LXRs serían tratamientos efectivos para la enfermedad ateroesclerótica que está bajo la morbilidad cardiovascular y la mortalidad de apoplejías y enfermedades cardíacas. Observaciones recientes también sugieren que hay un efecto independiente mediado por los LXR en la sensibilización a insulina para su papel en la ateroprotección (Cao et al., J Biol Chem. 2003, 278:1131-6). De esta manera los moduladores de LXR pueden también mostrar eficacia terapéutica superior en el incremento de las HDL y la ateroprotección, con efectos adicionales en la diabetes, comparada con terapias actuales.

La presente invención tiene que ver con nuevos moduladores de los receptores hepáticos X, su preparación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CN, $-NO_2$, $-SO_2Me$, alquilo inferior, trifluorometoxilo, $-OR^{11}$, piperidinilo, pirrolidinilo, y $-N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

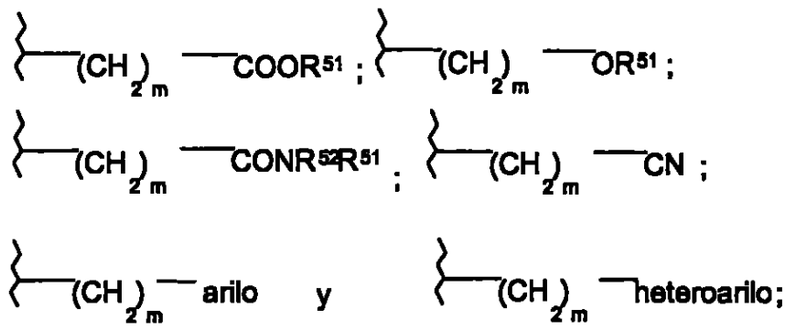
k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo superior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, CF_3, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, $C(O)CF_3$, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más de alquilo,

95

-CN, halógeno, -$COOR^{57}$, y -CH_2OR^{57}, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que son unidos formando un anillo;

o R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituído con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxi inferior, hidroxi alquilo inferior, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

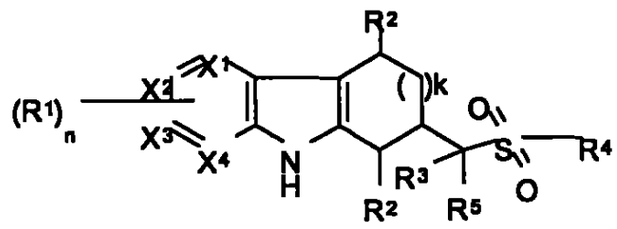
Los nuevos compuestos de la presente invención se han encontrado para unir a y selectivamente activar los LXRα o LXRβ o coactivar los LXRα y LXRβ. Consecuentemente, la absorción de colesterol se reduce, el colesterol de las HDL se incrementa, y la ateroesclerosis inflamatoria se reduce. Desde que múltiples facetas de dislipidemias combinadas y homeostasis de colesterol son dirigidas mediante moduladores de los LXR, los compuestos nuevos de la presente invención tienen un potencial terapéutico mejorado comparado con los compuestos ya conocidos en el campo. Pueden ser por tanto usados en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ. Tales enfermedades incluyen niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol de las HDL, alto colesterol de las LDL, enfermedades ateroescleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no

dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como la enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden además ser usados para el tratamiento y la profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que consisten de un compuesto de la fórmula I y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticas activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ. La invención además se refiere a procesos para la preparación de los compuesos de la fórmula I. Además, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento terapéutico de enfermedades moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ, como niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol de las HDL, alto colesterol de las LDL, enfermedades ateroescleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y en-

fermedades que tienen un componente inflamatorio como la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva deteriorada/mejorable, dicho método consiste en administrar un compuesto de la fórmula I a un ser humano o animal.

En más detalle, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, -CN, $-NO_2$, $-SO_2Me$, alquilo inferior, trifluorometoxi, $-OR^{11}$, piperidinilo, pirrolidinilo, y $-N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independientemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto que dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

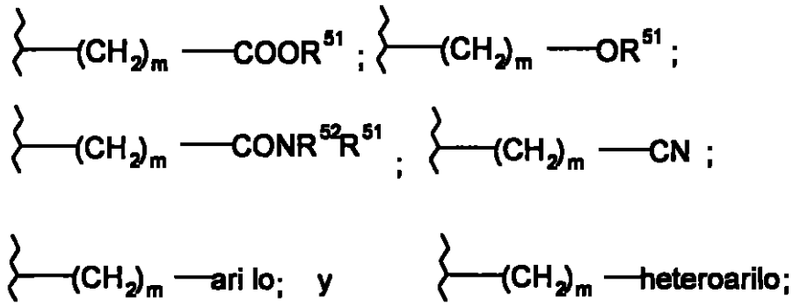
R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con

desde uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo superior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo inferior o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, CF_3, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o -

$CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, $C(O)CF_3$, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, $-COOR^{57}$, y $-CH_2OR^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

o R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituído con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxi inferior, hidroxi alquilo inferior, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Compuestos preferidos de la fórmula (I) como se definieron anteriormente son aquellos, en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -CN, $-NO_2$, $-SO_2Me$, alquilo inferior, trifluorometoxi, $-OR^{11}$, y $-N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independientemente seleccionado de alquilo inferior y

100

H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, excepto cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

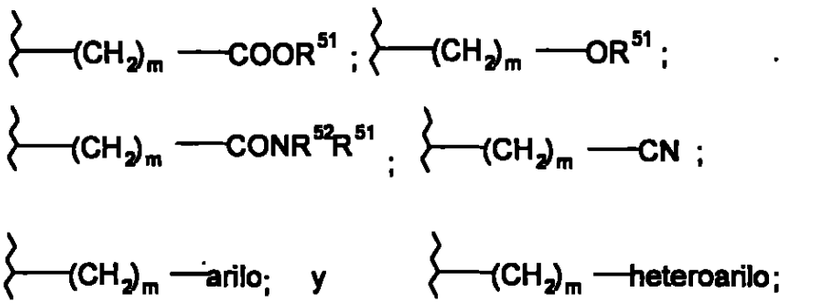
k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado de grupo que consiste en



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o

más de alquilo inferior, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo inferior o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, $-COOR^{57}$, y $-CH_2OR^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} tomado junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Si no se indica lo contrario, las siguientes definiciones se listan para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos usados para describir la invención de aquí.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, con flúor, cloro y bromo siendo preferidos.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático

monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono. Grupos alquilo inferior como se describen a continuación son también grupos alquilo preferidos.

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término es además ejemplificado por tales radicales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término "alquenilo inferior", solo o en combinación, significa un residuo de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que consiste en un enlace olefínico y 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, particularmente preferidos 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilos son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-but-2-enilo e isobutenilo.

El término "alquinilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, indica un residuo de hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que consiste en un triple enlace y hasta 7, preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, como por ejemplo 2-propinilo o etinilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El término "arilo" se refiere a cualquier sistema monocíclico aromático que contiene seis átomos de carbono o un sistema bicíclico aromático que contiene 10 átomos de carbono. Por ejemplo, el término arilo incluye un sistema de anillo fenilo o naftilo, preferiblemente el grupo fenilo. El término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo que está enlazado mediante un grupo alquilo, por ejemplo bencilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 a 6 miembros que puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o sulfuro, como furilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. El término "heteroarilo" también incluye un heteroarilo como se definió anteriormente fusionado a uno o más otro ciclo siendo un heterociclo, arilo, o heteroarilo, por ejemplo benzotiazolilo. El término "alquilheteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo que se enlaza mediante un grupo alquilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánios como ácido clorhídrico, ácido bromhídrio, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para organismos vivos. Sales preferidas son sales de fosfatos, citratos, fumaratos, formatos, hidrocloruros, hidrobromuros y ácidos metanosulfónicos.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca ésteres de los compuestos de la fórmula (I), en la que grupos hidroxi se han convertido en los correspondientes ésteres con ácidos inorgánicos u orgánicos como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y simiares, que no son tóxicos para organismos vivos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I) en donde cada uno de los X^1, X^2, X^3, y X^4 son carbonos. También son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en donde X^1 es nitrógeno y cada uno de X^2, X^3, y X^4 son carbonos.

En otra realización, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde n es 1, X^2 es carbono y R^1 está directamente unido al carbono X^2. Son más particularmente preferidos los compuestos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno preferiblemente Cl, ciano, nitro, SO_2Me, alquilo inferior, y $N(Me)_2$. Otra realización preferida se refiere a compuestos en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, SO_2Me, alquilo inferior, $N(Me)_2$, NHMe y piperidinilo.

También son preferidos los compuestos según la fórmula (I), en donde R^1 es halógeno. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 es Cl.

Compuestos preferidos además de la fórmula (I) son aquellos, en dónde n es 2.

En otra realización, compuestos de la fórmula (I) son

preferidos en donde n es 2, y cada R^1 es halógeno. Más preferiblemente, X^2 es carbono, y uno de los dos grupos de R^1 está directamente unido al carbono X^2.

En otra realización preferida, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde k es 0 o 1, más preferiblemente en donde k es 0. Compuestos en donde k es 0 y en donde k es 1 individualmente constituyen realizaciones preferidas.

En otra realización preferida de la presente invención, R^3 de la fórmula (I) es H, halógeno o metilo. Preferiblemente, R^3 es F o metilo. F y metilo individualmente constituyen realizaciones preferidas.

Otra realización preferida se refiere a compuestos como se definen anteriormente, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo inferior.

Compuestos como se definen anteriormente, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en naftilo, piridinilo, metilo, fenilo o fenilo mono o disustituído, en donde los sustituyentes de fenilo son halógeno, N (alquilo inferior)$_2$ o OR^{41}, y en donde R^{41} se define como anteriormente, son también preferidos.

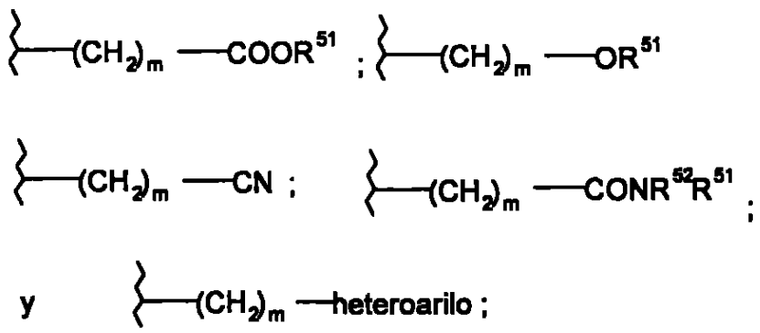
También preferidos son aquellos compuestos de la fór-

mula (I), en donde R^4 es arilo, heteroarilo, o alquilo inferior.

Compuestos más preferidos de la fórmula (I) son aquellos, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en naftilo, piridinilo, metilo, fenilo o fenilo mono o disustituído, en donde los sustituyentes de fenilo son halógeno o OR^{41}, y en donde R^{41} es alquilo inferior o hidrógeno.

Más compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en donde R^4 es arilo o heteroarilo que es opcionalmente sustituído en una o más posiciones con alquilo inferior. Más particularmente, compuestos en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo; fenilo mono o disustituído en donde uno o más sustituyentes son halógeno o OR^{41}; naftilo; piridinilo; o metilo son preferidos. Más particularmente, compuestos de la fórmula (I) son preferidos en donde R^4 es fenilo, o fenilo mono o disustituído en donde uno o más sustituyentes es halógeno, más preferiblemente R^4 es fenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo. Otra realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos como se describieron anteriormente, en donde R^4 es fenilo, 3-bromofenilo o 3-dimetilaminofenilo.

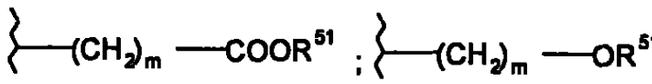
En otra realización preferida de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, R^5 se selecciona del grupo que consiste en

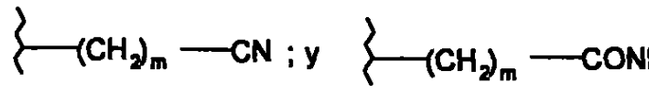


dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde R^{51} es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H; R^{52} es alquilo inferior o -H; R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo ,-H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, $-COOR^{57}$, y $-CH_2OR^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} tomados juntos con el átomo al que están unidos formando un anillo; **m** es un número entero seleccionado de 0 a 2; y **v** es

un número entero seleccionado de 0 a 4. En una realización preferida, m es 0.

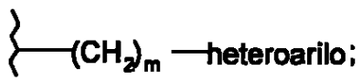
En aún otra realización preferida de compuestos de la presente invención, R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



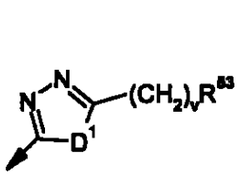
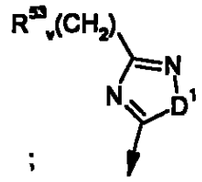
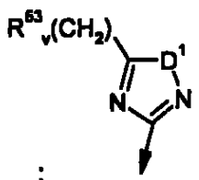
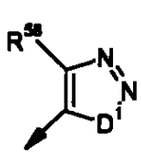


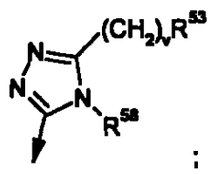
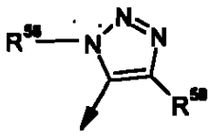
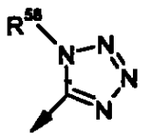
en donde R^{51} es seleccionado del grupo que consiste en H; alquilo; alquilarilo opcionalmente mono- o di- sustituído con uno o más alquilo inferior, -CN, halógeno, o $-COOR^{54}$ en donde R^{54} es alquilo o -H; y R^{52} es alquilo inferior o H y, en donde m es definido como antes.

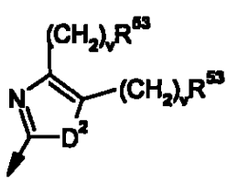
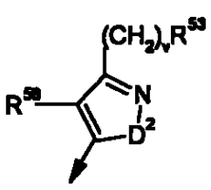
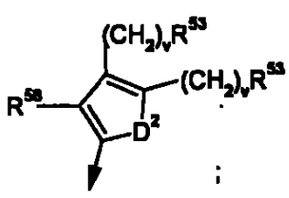
Alternativamente, compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$ son también preferidos, en donde m, v y R^{53} están definidos como antes. Más preferiblemente, el heteroarilo es seleccionado del grupo que consiste en

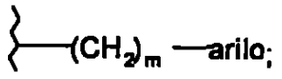

;

;

;

;


;

;

;

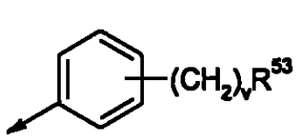

;

;

;

en donde **v** y R^{53} son definidos cómo antes, R^{58} es independientemente seleccionado de H, halógeno y alquilo inferior, D^1 es O o S, y D^2 es O, S, o NR^{58}, y en donde, cuando dicho compuesto contiene dos grupos $(CH_2)_vR^{53}$, dichos grupos pueden ser opcionalmente unidos juntos con los átomos a los que están unidos para formar un anillo.

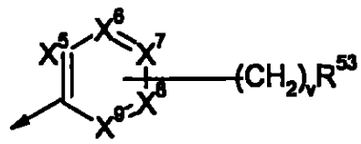
En una realización preferida alternativa, los compuestos de la fórmula (I) preferidos son aquellos en donde R^5 es seleccionado del grupo que consiste en



en donde el arilo es seleccionado del grupo que consiste en:



;

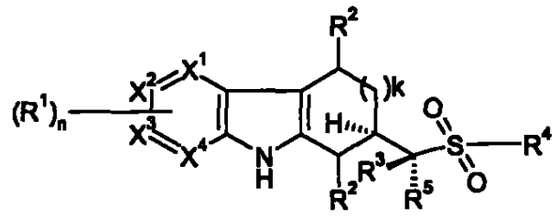


;

en donde R^{53} es descrito como antes, y en donde X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 son seleccionados de carbono y nitrógeno con la condición que no más de dos de X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 pueden ser N a la vez, y en donde m y v son definidos como antes. Preferiblemente, m es 0. Preferiblemente, arilo es fenilo sustituído con $-(CH_2)_vR^{53}$, en donde R^{53} y v son como se describieron antes.

Realizaciones preferidas cómo se describen anteriormente son aquellas, en donde R^5 es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en oxadiazolilo, oxazolilo y benzotiazolilo, que el heteroarilo es opcionalmente sustituído con alquilo inferior, carbonilo alcoxi inferior o fenilo, que el fenilo es opcionalmente sustituído con carboxilo, carbonil alquilo inferior, carbamoilo o di (alquilo inferior) carbamoilo. Más preferidos son aquellos compuestos, en donde R^5 es 5-metil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzoato de metilo)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(ácido 4-benzoico)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-dimetilbenzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 4-(carboxato de metilo)-oxazo-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

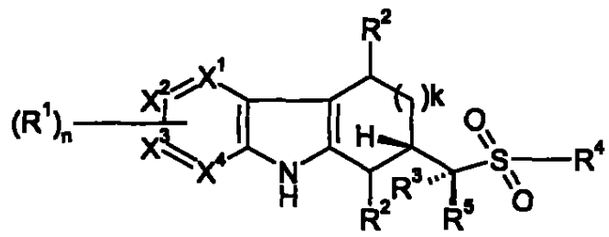
Compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo se describen anteriormente. Preferiblemente, R^3 es halógeno o alquilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo se describen anteriormente. Preferiblemente, R^3 es halógeno o alquilo.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de la fórmula (I), en donde m es zero.

Compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos selccionados del grupo que consiste en

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-ilo)-propionato de metilo

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]inden-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(naftalen-1-sulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(naftalen-2-sulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-

(tolueno-3-sulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(3-metoxi-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(2-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(2-metoxi-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-(4-fluoro-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(3-Cloro-bencenosulfonilo)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-Bencenosulfonilo)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-(piridina-3-sulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(piridina-2-sulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(piridina-3-sulfonilo)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-(piridina-2-sulfonilo)-propionato de metilo;

ácido (*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propiónico;

ácido (*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-fluoro-acético;

(*RS*,*SR*)-2-(1-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etilo)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionitrilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionitrilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetonitrilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-

ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-N-benzil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-N-(4-ciano-bencilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-N-(4-bromo-bencilo)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-N-(3,5-difluoro-bencilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-4-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metilo)-benzoato de metilo;

(*RS*,*SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metilo)-benzoato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-N-(2-ciano-bencilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-N-Alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-N-(3-ciano-bencilo)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

Ácido (*RS*,*SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metilo)-benzoico;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzilo)-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta-[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-2-[1-Bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-2-(Bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-

2-ilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-fluoro-metilo]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metanol;

ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

amída del ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-

3-ilo}-dimetil-amina;

(*RS*,*SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-Bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-2-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-isoindol-1,3-diona;

(*RS*,*SR*)-C-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metilamina;

(*RS*,*SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dimetil-amina;

(*RS*,*SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS*,*SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS*,*SR*)-2-(Bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-acetamida;

(*RS*,*SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-benzamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-metanosulfonil-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

Otros compuestos preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-acetato de metilo;

(RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonilo)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-2-(3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilo)-propionato de metilo;

(RS,SR)2-[1-(3-bromo-bencenosulfonilo)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)2-[(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metanosulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etinil-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[5-(4-benciloxi-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

ácido (RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR) (4-{5-[(3-bromo-Bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-fenilo)-metanol;

(RS,SR)2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-bencilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-metilo}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

ácido (RS,SR) 4-{5-[(bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

ácido (RS,SR) 4-{5-[bencenosulfonilo-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo}-benzoico;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N-metil-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonilo-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-ilo}-N-metil-amina;

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etilo)-7-

cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-N-metil-N-(3-metil-but-2-enilo)-acetamida;

(RS,SR)-5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo;

(RS,SR)-{5-[-bencenosulfonil-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-3-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4 oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-benzoato de metilo;

(RS,SR)-{4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-fenilo}-metanol;

(RS,SR)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{5-[(S)-bencenosulfonil-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-2,2,2-trifluoro-acetamida

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-Bbencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-(3,4-difluoro-bencenosulfonilo)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-ilo)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonilo)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS*,*SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*,*SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

Otros compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo que consiste en

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR){3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo)-metanosulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

Ácido (RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR)4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonilo)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilo)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metilo)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de éstas.

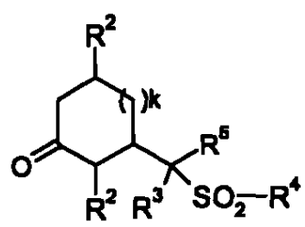
Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener diversos centros asimétricos y se pueden presentar en la forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantióme-

ros tales cómo, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden ser obtenidas por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente quiral o eluyente).

Los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) individualmente constituyen realizaciones preferidas de la presente invención. Particularmente preferidos son los compuestos de la fórmula (I).

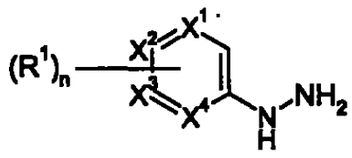
Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) en esta invención pueden ser derivatizados a grupos funcionales para proporcionar derivados capaces de reconvertirse en el compuesto inicial *in vivo*.

La presente invención también se refiere a un proceso para la eleboración de los compuestos de la fórmula (I) cómo se describe anteriormente, el proceso comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



II

en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y k tienen los significados dados anteriormente, con un compuesto de la fórmula III



III

en donde R^1, n, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen los significados dados anteriormente, y opcionalmente convirtiendo el compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster farmacéuticamente aceptable.

Reacciones de un compuesto de la fórmula (II) con una hidrazina de la fórmula (III) pueden llevarse a cabo por procedimientos conocidos en el campo y como se describe en el Esquema 1 a continuación. Por ejemplo, cuando reacciona una hidrazina sustituída con arilo con un compuesto de la fórmula (II), el ácido acético puro se puede utilizar en la síntesis de Indol-Fischer modificada, entre temperatura ambiente y 40°C cuando k es 1, y entre temperatura ambiente y 75°C cuando k es 0. Alternativamente, cuando reacciona una hidrazina de heteroarilo, la reacción puede tener lugar a 120°C en un tubo sellado.

En otra realización, cuando compuestos de la fórmula (I) contienen un grupo R^5 que es una amida terciaria, compuestos de la fórmula I pueden llevarse a cabo por procedimientos conocidos en el campo y cómo se describe en el Esquema 5 y Esquema 6 a continuación.

La invención además se refiere a compuestos de la fórmula (I) cómo se describe anteriormente, cuando se elaboran de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente.

129

Cómo se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden ser usados cómo medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ. Ejemplos de tales enfermedades son niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, enfermedades inflamatorias como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como la enfermedad de Alzheimer o la función cognitiva deteriorada/mejorable. El uso de compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento de aterosclerosis, niveles bajos de colesterol de las HDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, y el síndrome metabólico es preferido. Los compuestos de fórmula (I) pueden además ser utilizados para el tratamiento y profilaxis de la degeneración macular relacionada con la edad.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) como se describe anteriormente y un transportador farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

Además, la invención se refiere a compuestos cómo se describen anteriormente para su uso como sustancias terapéuticas activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfer-

medades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ. Ejemplos preferidos de tales enfermedades son aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularlmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ, tales como pej. aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias, el método consiste en la administración de un compuesto de la fórmula (I) a un humano o animal.

Más preferido es un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ, el método consiste en la administración de un compuesto como se define anteriormente a un ser humano o animal en particular, en donde dicha enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL y/o alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias incluyendo colitis,

pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio como enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable.

La invención además se refiere al uso de compuestos cómo se describen anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante los agonistas de los LXRα y/o LXRβ tales como aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularlmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.

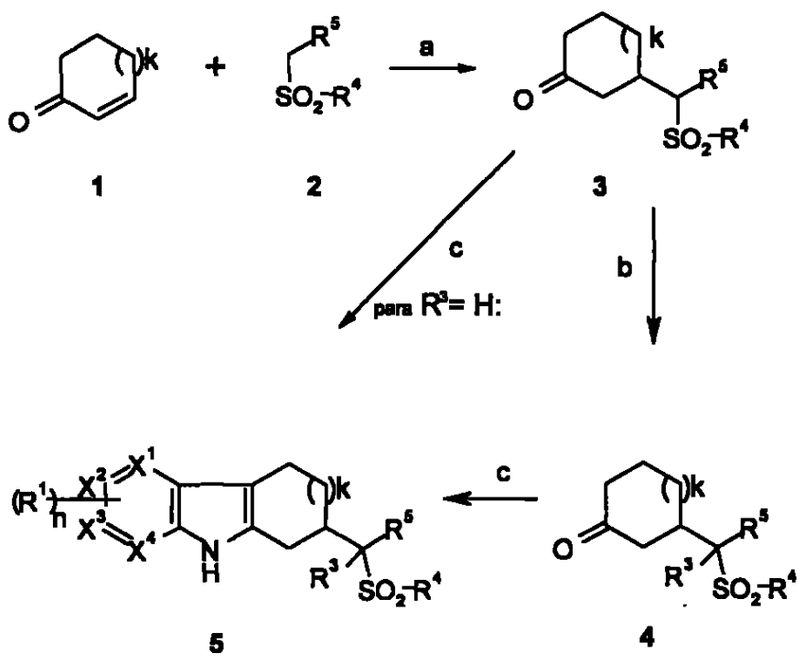
Además, la invención se refiere al uso de compuestos cómo se describen anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas mediante agonistas de los LXRα y/o LXRβ tales cómo aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no dependiente de insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser elaborados por los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o por métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de la reacción son conocidas por las personas expertas en el campo. Los materiales de inicio están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por métodos análogos a los métodos

dados a continuación o en los ejemplos o por métodos conocidos en el campo. En caso de que no se indique lo contrario todos los sustituyentes mencionados en los Esquemas 1, 2a, 2b, 3, 4, 5, y 6 se describen como anteriormente. El sustituyente R^2 significa hidrógeno y por eso no siempre se menciona.

Compuestos de la fórmula I pueden ser preparados por la siguiente Reacción Esquema 1:

Esquema 1



Formula (I)

en donde R^1, R^3, R^4, R^5, X, k, y n tienen los significados dados anteriormente. R^2 quiere decir hidrógeno y por eso no se menciona en la fórmula (I).

La adición de Michael de un derivado sulfonil **2** a una 2-enona cíclica 1, a temperatura ambiente en MeOH que con-

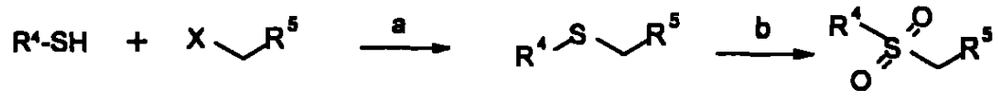
tiene 10-20% de NaOMe o en THF o acetonitrilo en presencia de bases tales cómo K_2CO_3 o Cs_2CO_3, aporta la correspondiente cetona 3-sustituída cíclica 3 (paso a). La alquilación de 3 se puede llevar a cabo con NaH en DMF a 0°C seguida de la adición del electrófilo R^3-X (por ejemplo, MeI, N-fluorobencenosulfonimida) para dar 4 cómo una mezcla racémica de diastereómeros (paso b). Los dos diastereómeros (*RS,SR*) y (*RR,SS*) se pueden separar por cromatografía en columna en gel de sílice en esta etapa. Una síntesis de Fischer-Indol modificada se utiliza para preparar compuestos de la fórmula (I). La reacción de la cetona 3 o 4 con la arilhidrazina (arilhidrazina sustituída) en ácido acético puro entre temperatura ambiente y 40°C pora k=1, y entre temperatura ambiente y 75°C para k= 0, y alrededor de 120°C en un tubo sellado para heteroarilhidrazinas da lugar a compuestos de fórmula (I) (paso c).

Grupos funcionales presentes en R^1 y R^4 pueden ser transformados en otros grupos funcionales en esta etapa de la síntesis utilizando procedimientos estandard comunmente conocidos en el campo. Típicos ejemplos son el reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo amino utilizando las condiciones de acoplamiento de *Buchwald* o el reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo 1-alquinilo utilizando condiciones de acoplamiento *Sonogashira*. Estas partes de alquinilo pueden ser además modificadas a residuos alquilo por hidrogenación. Grupos funcionales presentes en R^5 pueden ser convertidos en otros residuos por formaciones listadas por R^1 y R^4 o por conver-

sión de un grupo alcoxicarbonilo en un grupo carboxilo por hidrólisis en presencia de LiOH o NaOH, de un grupo carboxilo en un grupo aminocarbonilo utilizando una amina primaria o secundaria y un péptido unido reactivo tales cómo pej. EDCI, de un grupo alquoxicarbonilo en un residuo hidroxialquilo por reducción con $LiAlH_4$, o de un residuo hidroxialquilo en una parte del éter por alquilación. Si se requiere el nitrógeno de los tetrahidrocarbazoles, 1,2,3,3a,4,8b-tetrahidro-ciclopenta[b]indoles y heterociclos relacionados puede ser BOC- o Z-protegido previo a estas transformaciones.

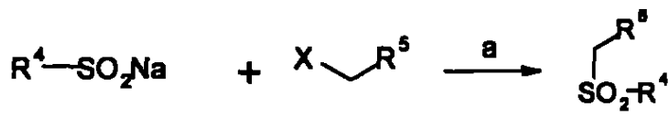
Para la preparación de los derivados de sulfonilo 2 necesarios para la adición de Michael en el esquema 1, pueden ser utilizadas las dos siguientes rutas sintéticas diferentes. El esquema 2a describe la síntesis de derivados sulfonilo empezando por la alquilación de tioles 1 con un electrófilo de fórmula 2 en presencia de una base para dar los sulfuros 3. Las bases preferidas son K_2CO_3 utilizando acetona cómo solvente o NaH en DMF (paso a). Los sulfuros 3 son posteriormente oxidados a los correspodientes derivados sulfunilo 4 con Oxone (peroximonosulfato de potasio) en MeOH a temperatura ambiente toda la noche, o con *m*CPBA en $CHCl_3$ o CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (paso b).

Esquema 2 a



1 2 3 4

Esquema 2b



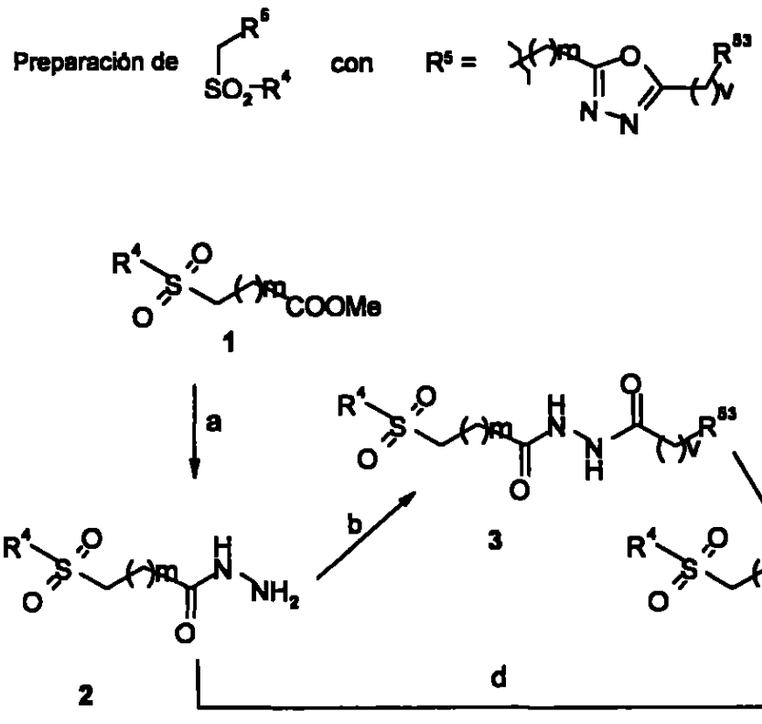
5 6 4

Una ruta alternativa a los derivados de sulfona se describe en el esquema 2b. La sal sódica del ácido sulfínico 5, disponible comercialmente o preparada a partir del correspondiente ácido sulfínico y una base, puede ser tratada con el electrófilo 6 para conseguir derivados de sulfona 4 (pej. Y.Nagao, S.Yamada, E. Fujita, *Tet. Lett.* **1983**, 2291-2294).

Si se pretende producir compuestos de fórmula I en donde los derivados sulfonilo soporten un R^5 en una parte del [1,3,4]-oxadiazol sustituído, se puede usar el proceso descrito en el **Esquema 3**. La adición de hidrazina hidratada al éster 1 (preparado cómo se describe en el **Esquema 2a**, **por** $R^5 = X\text{-}CH_2\text{-}(CH_2)_nCO_2Me$) en MeOH a temperatura ambiente da lugar a la hidrazina 2 (paso a). La hidrazina 2 es acetilada con anhídrido acético en ácido acético al intermediario de fórmula 3 (paso b), que es ciclado con $POCl_3$ en acetonitrilo a 4 (paso c). Alternativamente, el oxadiazol 4 puede ser preparado por tratamiento de la hidrazina 2 en $POCl_3$ en

presencia del ácido carboxílico R_{53}-$(CH_2)_v$-COOH a reflujo (ruta d). Una forma addicional de la preparación de derivados **4** es el tratamiento de la hidrazina **2** en trimetil ortoformiato con $POCl_3$.

Esquema 3



La preparación de derivados sulfonilo con una porción [1,2,4]-oxadiazol sustituído en alguna parte se describe en el **Esquema 4** a continuación (compuestos 5). El tratamiento de derivados nitrilo **1** con hidrocloruro de hidroxilamina y NaOMe en MeOH a temperatura ambiente aporta derivados amino-hidroxiimino **2** (paso a), que son convertidos en los oxadiazoles **4** por reacción con el compuesto **3** utilizando uno de los siguientes métodos (paso b):

Método A) Después del tratamiento de **2** con NaH en THF a

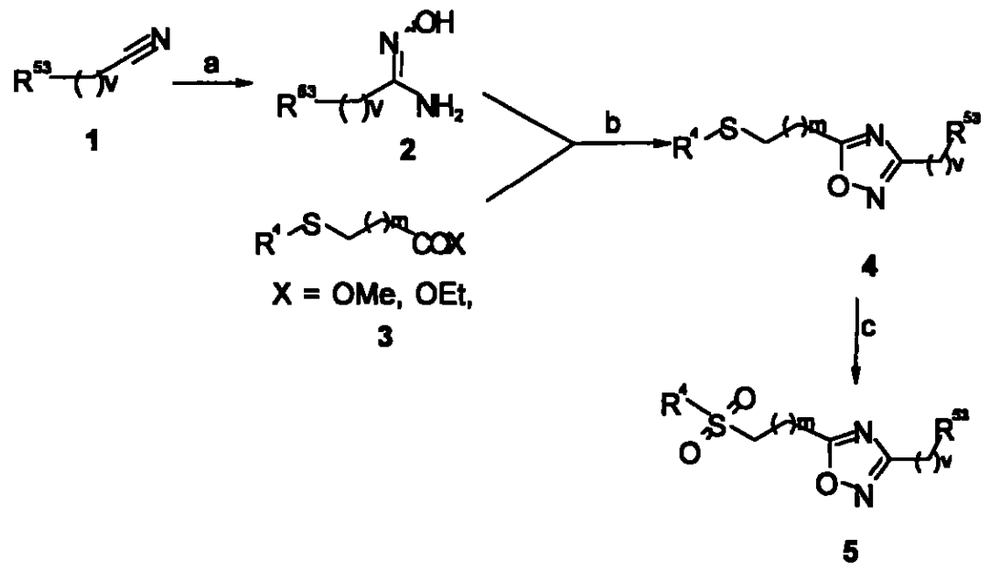
temperatura ambiente, se añade el éster 3 y la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas.

Metod B) Alternativamente, 2 se trata a temperatura ambiente en THF con 3 (por X= Cl) durante 2 horas. Después de la evaporación del solvente, la mezcla se lleva a reflujo en dioxano toda la noche en presencia de filtros moleculares.

Los sulfuros resultantes 4 son oxidados a derivados sulfonilo de la fórmula 5 con *m*CPBA a temperatura ambiente en $CHCl_3$ (paso c).

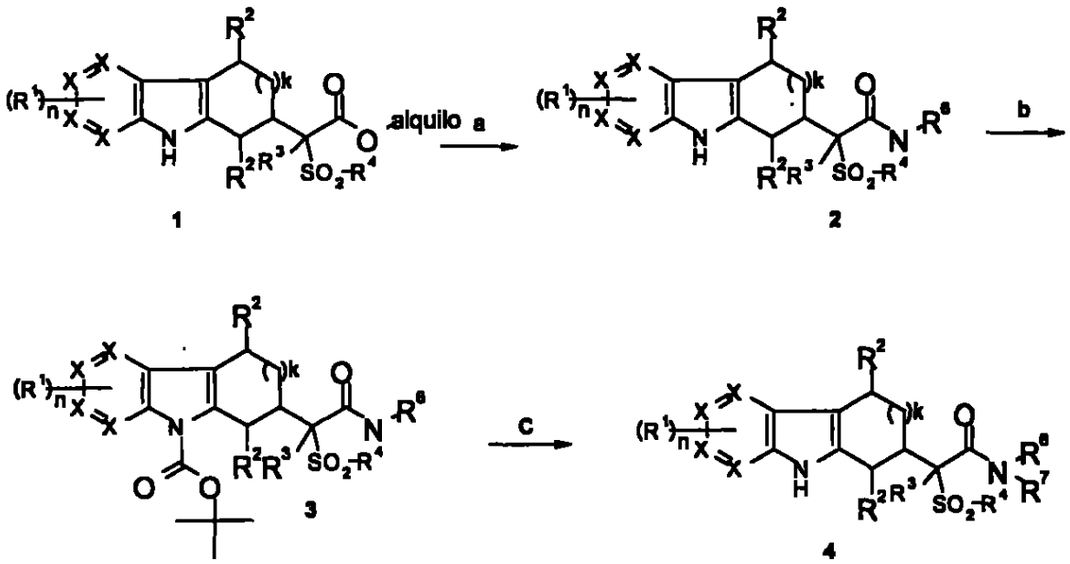
Esquema 4





La preparación de compuestos de fórmula general (I) con R^5 siendo una amida terciaria se muestra pej. en el **Esquema 5**. Ésteres de tipo **1** (preparados siguiendo el procedimiento descrito arriba) son convertidos en amidas secundarias **2** por reacción con una amina primaria y KCN en un tubo sellado (paso a). La protección Boc utilizando $(Boc)_2O$, DMAP, Et_3N, CH_2Cl_2 a temperatura ambiente aporta los compuestos **3** (paso b), que se alquilan vía deprotonación con NaH en THF y se tratan con una gama de electrófilos. La desprotección mediada por THFA en CH_2Cl_2 aporta los compuestos finales **4** (paso c).

Esquema 5



Alquilo es preferiblemente metilo o etilo

Los siguientes tests se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales.

Grupos funcionales presentes en R^4 o R^{53} pueden -si se

desea o se requiere- ser transformados en otros grupos funcionales en una etapa idonea de la síntesis utilizando procedimientos estándares comunmente conocidos en el campo. Típicos ejemplos son la transformación de un grupo alcoxicarbonilo en un grupo carboxilo por hidrólisis en presencia de LiOH, de un grupo carboxilo en un grupo aminocarbonilo utilizando una amina primaria o secundaria y un reactivo peptídico de acoplamiento tal cómo pej. EDCI, reemplazamiento de un sustituyente de yodo o bromo por un grupo amino utilizando las condiciones de acoplamiento de *Buchwald* o el reemplazamiento de un sustituyente de yodado o bromo por un grupo 1-alquinilo utilizando condiciones de acoplamiento *Sonogashira*. Si se requiere el nitrógeno de los tetrahidrocarbazoles, 1,2,3,3a,4,8b-tetrahidro-ciclopenta[b]indoles y heterociclos relacionados pueden ser protegidos por BOC o Z previo a estas transformaciones.

Información General

Antecedentes de información de los ensayos realizados pueden encontrarse en: Nichols JS et al. "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal Biochem. 1998, 257: 112-119.

Vectores de expresión en mamíferos se construyeron para expresar LXRα y LXRβ humanos de longitud completa. Vectores de expresión bacterianos se construyeron para producir glutation-s-transferasa (GST) fusionada a dominios de unión de ligandos (LBD) de LXRα humano (aa 164 a 447) y LXRβ humano (aa 155 a 460). Para conseguir esto, las por-

ciones de las secuencias codificantes de los LBD fueron amplificadas a partir de clones de longitud completa por PCR y después subclonados en vectores plasmídicos. Los clones finales se verificaron por análisis de secuencia de DNA (Willy et al., Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al., Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:10809-13).

Se realizaron la inducción, expresión, y purificación de las proteínas de fusión en cepas de células *E. coli* BL21(pLysS) por métodos estándard (Ref: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, editado por Ausubel et al).

Ensayo de Unión de Radioligando

La unión al receptor LXRα y LXRβ se ensayó en un tampón consistente en HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 10 mM, $MgCl_2$ 5 mM. Para cada uno de los 96 pozos de reacción, 500 ng de proteínas de fusión GST-LXRα-LBD o 700 ng de proteínas de fusión GST-LXRβ-LBD se unieron a 80 µg o 40 µg de cuentas de SPA (Pharmacia Amersham) respectivamente, en un volumen final de 50 µl por agitación. La mezcla resultante fue incubada durante 1 h a temperatura ambiente y centrifugada durante 2 min a 1300 X g. El sobrenadante que contenía proteína no ligada se descartó, y el pellet semi-seco conteniendo las cuentas de cubiertas receptor se resuspendió en 50 µl de tampón. Se añadió el radioligando (pej. 100,000 dpm de (*N*-(2,2,2-trifluoroetilo)-*N*-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletilo)-fenilo]-bencenosulfonamida)), y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora en presencia de los compuestos del ensayo, y

después se realizó el contaje por centelleo de proximidad. Todos los ensayos de unión realizaron en placas de 96 pozos y la cantidad de ligando unido se midió en un Packard Top-Count utilizando OptiPlates (Packard). Las curvas de dosis-respuesta se realizaron dentro de un rango de concentración de 10^{-10}M a 10^{-4}M.

Ensayos de gen marcador transcripcional de Luciferasa

Células de riñón de hamster bebé (BHK21 ATCC CCL10) crecieron en un medio DMEM que contenía 10% de FBS a 37°C en una atmósfera 95%O_2:5%CO_2. Las células se sembraron en placas de 6 pozos a una densidad de 10^5 Células/pozo y entonces se transfectaron tanto con plásmidos de expresión de LXRα de longitud total o de LXRβ de longitud total más un plásmido marcador expresando luciferasa bajo el control de elementos de respuesta de LXR. La transfección se llevó a cabo con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas tras la transfección, las células se recogieron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pozos a una densidad de 10^4 células/pozo. Después de 24 horas para permitir la adherencia de las células, el medio se extrajo y se reemplazó por 100 µl de medio libre de rojo fenol que contenía las sustancias del ensayo o los ligandos control (concentración final de DMSO: 0,1%). Siguiendo la incubación de las células durante 24 horas con sustancias, 50 µl del sobrenadante se descartó y entonces 50 µl de reactivo de Luciferasa de Luz Constante (Roche Molecular Biochemicals) se añadió para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa.

La luminiscencia, como una medida de la actividad de la luciferasa, se detectó en un Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como cambio en la luminiscencia comparada a aquellas células incubadas en ausencia de la sustancia. Valores de EC_{50} se calcularon usando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tienen una actividad en al menos uno de los ensayos anteriores (EC50 o IC50) de 0,1 nM a 100 μM, preferiblemente 0,1 nM a 1μM. (μM significa micromolar).

Por ejemplo, los siguientes compuestos exhiben los siguientes valores de IC50 en el ensayo de unión:

	Unión LXRalfa IC50 [umol/l]	Unión LXRbeta IC50 [umol/l]
(RS,SR)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo	1,600	0,270
(RS,SR)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo	0,090	0,050
(*RS, SR*) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonil]-fenil}-dimetil-amina	0,043	0,006

Los compuestos de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser administrados, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéutias se puede llevar a cabo de un modo que será familiar para cualquier persona experta en el campo cogiendo los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente apreciables, en una forma galénica de administración junto con materiales adecuados de transporte sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Materiales de transporte adecuados no son sólo materiales de transporte orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de este, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden usar como materiales de transporte para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Materiales de transporte adecuados

para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del principio activo los transportadores, no obstante, no deberían requerirse en caso de cápsulas de gelatina blanda). Materiales de transporte adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales de transporte adecuados para las soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Adecuados materiales de transporte para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasos y polioles semilíquidos o líquidos. Materiales de transporte adecuados para preparaciones tópias son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Estabilizadores usuales, conservantes, agentes humectantes y emulsificantes, agentes de consistencia mejorada agentes de sabor mejorado, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes son considerados como adyuvantes farmacéuticos.

La dosis de los compuestos de la fórmula I pueden variar en límites amplios dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y por supuesto, se adaptará a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para

pacientes adultos se considera una dosis diaria alrededor de 1 a 1000 mg, se tiene en cuenta especialmente alrededor de 1 a 100 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el preciso perfil farmacocinético, el compuesto podría ser administrado con una o varias unidades de dosis diarias, por ejemplo de 1 a 3 unidades de dosis.

Las preparaciones farmacéuticas convenientemente contienen alrededor de 1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

La presente invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que tienen como fin la ilustración y no intentan limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen aquí más tarde.

Ejemplos

Abreviaciones:

BOC = t-butiloxicarbonilo, CH_2Cl_2 = diclorometano, CCl_4 = tetraclorometano, mCPBA = ácido m-cloroperbenzoico, CuI = yoduro de cobre, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et_2O = dietileter, Et_3N = trietilamina, eq = equivalente, base de Huenig = iPr_2NEt = N-etil diisopropilamina, $LiAlH_4$ = hidruro de aluminio litio, MeOH = metanol, NaH = Hidruro sódico, NaOtBu = *terc*-butilato sódico, NBS = N-bromosuccinimida, TA = temperatura ambiente, THF = tetrahidrofurano, $NaHCO_3$ = bicarbonato sódico, NH_4Cl = cloruro de amonio, TFA = ácido trifluoroacético, NaOH = hidróxido sódico.

Comentarios generales

Todas las reacciones se realizaron bajo argón.

Ejemplo 1

bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-acetato de metilo

1.1

A una solución agitada de 9 g (0,042 mol) fenilsulfonilacetato de metilo en 90 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 1,56 mL (0,008 mol, 0,2 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Tras 15 min, se añadieron 4,04 g (0,02 mol) de 2-ciclohexen-1-ona. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 4 horas, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 11,50 g (88%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite de color amarillo pálido, MS: 311 (MH^+).

1.2

A 5 g (0,016 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en ácido acético glacial (30 mL), se añadieron 3,17 g (0,018 mol, 1,1 eq) de 4-clorofenilhidracina clorhidrato y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta alcanzar pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en

columna en gel de sílice seguida de una trituración a partir de Et_2O proporcionó 4,3 g (64%) de bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales de color marrón pálido, MS: 418 (MH^+).

Ejemplo 2

bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-hidracina se preparó bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido de color amarillo pálido, MS: 402 (MH^+).

Ejemplo 3

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

3.1

A una solución agitada de 2 g (6,44 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en 40 mL de DMF a 0°C, se añadieron 283 mg (7,09 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 1,37 g (9,66 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. Tras 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se puso en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna

en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1, proporcionando 0,79 g (38%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido de color blanco, MS: 325 (MH^+) y 0,71 g (34%) de (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido de color blanco, MS: 325 (MH^+).

3.2

A 0,14 g (0,43 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en ácido acético glacial (3 mL), se añadieron 88 mg (0,47 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante toda la noche. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta que se alcanzó pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 seguido de un paso de trituración con Et_2O proporcionó 187 mg (65%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de sólido de color blanco, MS: 432 (MH^+).

Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa. Columna: chiralpak AD, disolvente: 20% isopropanol/heptano

Ejemplo 4

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del ácido (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato

149

de metilo y clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 416 (MH^+).

Ejemplo 5

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3,2, a partir de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 412 (MH^+).

Ejemplo 6

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-nitro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 460 (MNH_4^+).

Ejemplo 7

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó

150

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 423 (MH^+).

Ejemplo 8

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo

8.1

A 0,5 g (3,9 mmol) de 6-cloro-piridin-3-ilamina en 6 mL de 12M HCl a -20°C se añadió una solución de 0,36 g (5,2 mmol, 1,3 eq) de nitrato de sodio disuelto en 2 mL de H_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y se añadieron 4,4 g (19,5 mmol, 5 eq) de cloruro de estaño dihidratado disueltos en 2 mL de 12M HCl. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara 0°C en 40 min, y el precipitado blanco se recuperó por filtración y se lavó con Et_2O para proporcionar 0,35 g (62%) de clorhidrato de(6-cloro-piridin-3-il)-hidracina en forma de un sólido blanco, MS: 144 (MH^+).

8.2

En un tubo sellado, 50 mg (0,15 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en 4 mL de ácido acético glacial se trataron con 27 mg (0,18 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina y se agitó a 115°C durante 3 horas. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta que se alcanzó pH = 7, y la mezcla de reacción se trató con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna de gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 seguida de una trituración con Et_2O

151

proporcionó 52 mg (76%) de (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 433 (MH^+).

Ejemplo 9

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir del (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de fenil-hidracina se prepara (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 398 (MH^+).

Ejemplo 10

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2,a partir del (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-metanosulfonil-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 476 (MH^+).

Ejemplo 11

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al 3.2, a partir del (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (2-fluoro-fenil)-hidracina se preparó

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 416 (MH^+).

Ejemplo 12

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

12.1

A una solución en agitación de 10 g (0,032 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en 110 mL de DMF a 0°C, se añadieron 1,42 g (0,035 mol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 15,71 g (0,048 mol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida. Después de 2 horas a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron por cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1, produciendo 3,06 g (27%) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 329 (MH^+) y 3,2 g (28%) de (*RR,SS*)- bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 329 (MH^+).

12.2

A 1,70 g (5,2 mmol) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en ácido acético glacial (20 mL), se añadieron 1,05 g (5,72 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de re-

acción se agitó a 40°C durante toda la noche. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta alcanzar pH = 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel se sílice con heptano/EtOAc 2:1 seguida de una trituración a partir de Et_2O proporcionó 1,56 g (70%) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 436 (MH^+).

Los enentiómeros se separaron por preparativas quirales HPLC. Columna: chiralpak AD, solvente: 20%isopropanol/heptano

Ejemplo 13

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo en forma de un sólido ligeramente amarillo, MS: 416 (MH^+).

Ejemplo 14

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-

carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 427 (MH^+).

Ejemplo 15

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 480; 482 (MH^+).

Ejemplo 16

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 8.2, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina (ejemplo 8.1) se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 437 (MH^+).

Ejemplo 17-18

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

y

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejempplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato

de metilo y clorhidrato de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 515; 517 (MNH_4^+); (ejemplo 17) y (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 515; 517 (MNH_4^+); (ejemplo 18). Los dos regioisómeros se obtuvieron en una proporción 1:1, y se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con Heptano/EtOAc 2:1.

Ejemplo 19

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

19.1

A una solución en agitación de 1,26 g (5,9 mmol) de metilfenilsulfonilacetato en 20 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 0,22 mL (1,17 mmol, 0,2 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 0,53 g (6,5 mmol, 1,1 eq) de ciclopent-2-enona. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la TA en 4 horas, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 1,34 g (77%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 297 (MH^+).

19.2

A una solución en agitación de 2,4 g (8,1 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en 15 mL de DMF a 0°C, se añadieron 389 mg (8,9 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 1,72 g (12,1 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. Después de 2 horas a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 2:1 hasta 2:1) y proporcionó 0,78 g (31%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3- xo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 311 (MH^+) y 0,53 g (21%) de (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 311 (MH^+).

19.3

A 100 mg (0,32 mmol) de ácido (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en ácido acético galcial (3 mL), se añadieron 63 mg (0,35 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina y la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. Cuando se completó, la reacción se monitorizó por HPLC y TLC. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta alcanzar pH= 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel se sílice

con heptano/EtOAc 1:1 seguida de una trituración con Et_2O proporcionó 45 mg (34%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 418 (MH^+).

Ejemplo 20

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo, MS: 461; 463 (MH^+).

Ejemplo 21

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir del (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-ciano-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 409 (MH^+).

Ejemplo 22

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir del (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato

de metilo y clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 398 (MH^+).

Ejemplo 23

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

23.1

A un solución agitada de 1,34 g (4,5 mmol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en 15 mL de DMF a 0°C, se añadieron 199 mg (5,0 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, y se añadieron 2,14 g (6,75 mmol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida. Después de horas a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 2:1 hasta 2:1) produciendo 0,40 g (28%) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una sólido blanco, MS: 332 (MNH_4^+) y 0,52 g (37%) de (*RR,SS*)- bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 332 (MNH_4^+).

23.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 439 (MNH_4^+).

Ejemplo 24

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 466; 468 (MH^+).

Ejemplo 25

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]enden-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (6-cloro-piridin-3-il)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]enden-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH^+).

Ejemplo 26-27

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo y (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-

bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 484; 486 (MH^+); (ejemplo 26) y (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 484; 486 (MH^+); (ejemplo 27). Los dos regioisómeros se obtuvieron en una proporción de 1:1 y se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1.

Ejemplo 28

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo

28.1

A una suspensión en agitación de 3,1 g (0,019 mol) de naftalen-1-tiol y 2,94 g (0,021 mol, 1,1 eq) de K_2CO_3 en 100 mL de propan-2-ona enfriado a 0°C, se añadieron 3,15 g (0,029 mol, 1,5 eq) de cloro-acetato de metilo en una porción. Se quitó del baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de 4 horas. La reacción se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se puso en 100 mL de MeOH. Se añadieron14,3 g (0,023 mol, 1,2 eq) de Oxone (peroximonosulfato de potasio) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Las sales se filtraron, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc (desde 4:1 hasta 1:2) para producir 2,78 g (55%)

de (naftalen-1-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 265 (MH^+).

28.2

A una solución en agitación de 2,75 g (0,010 mol) de (naftalen-1-sulfonil)-acetato de metilo en 100 mL de MeOH a TA, se añadieron 0,19 mL (0,011 mol, 1,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 1,1 g (0,011 mol, 1,1 eq) de 2-ciclohexen-1-ona. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas seguido de 4 horas adicionales a 60°C, se diluyó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel se sílice con heptano/EtOAc (desde 4:1 hasta 1:2) proporcionó 1,78 g (48%) de (naftalen-1-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, un aceite naranja claro, MS: 361 (MH^+).

28.3

De forma análoga al ejemplo 3.1: 1,74 g (4,8 mmol) de (naftalen-1-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo se disolvieron en 10 mL de DMF a 0°C. Se añadieron 232 mg (5,3 mmol, 1,1 eq) de NaH (60%) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos antes de la adición de 1,03 g (7,2 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo. La reacción se agitó durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de síli-

ce con AcOEt/heptano 2:1, proporcionó 0,30 g (17%) de (*RS,SR*)-2-(naftalen-1-sulfonil)-2-(3-oxociclohexil)-propionato de metilo en forma de una espuma blanca MS: 375 (MH^+) y 0,42 g (23%) de (*RR,SS*)-2-(naftalen-1-sulfonil)-2-(3-oxociclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco MS: 375 (MH^+).

28.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(naftalen-1-sulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo en forma de una sólido marrón, MS: 483 (MH^+).

Ejemplo 29

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonil)-propionato de metilo

29.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de naftalen-2-tiol y cloro-acetato de metilo se preparó (naftalen-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 265 (MH^+).

29.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (naftalen-2-sulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (naftalen-2-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite naranja claro, MS: 361 (MH^+).

29.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (naftalen-2-sulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(naftalen-2-sulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 375 (MH^+).

29.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(naftalen-2-sulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo, MS: 483 (MH^+).

Ejemplo 30

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-propionato de metilo

30.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3,4-dicloro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3,4-dicloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 284 (MH^+).

30.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3,4-dicloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo claro, MS: 380 (MH^+).

30.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3,4-dicloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 394 (MH^+).

30.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 501 (MH^+).

Ejemplo 31

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo

31.1

De forma análoga el ejemplo 28.1, a partir de 3-metil-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 229 (MH^+).

31,2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 325 (MH^+).

31.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH^+).

31.4.

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(3-oxo-ciclohexil)-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 446 (MH^+).

Ejemplo 32

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo

32.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-metoxi-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite marrón claro, MS: 245 (MH^+).

32.2

De forma análoga al 28.2, a partir (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite naranja claro, MS: 341 (MH^+).

32.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 355 (MH^+).

32.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 462 (MH^+).

Ejemplo 33

(*RS,SR*)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

33.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 2-cloro-bencenotiol y bromo-acetato de metilo se preparó (2-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 249 (MH^+).

33.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (2-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (2-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 345 (MH^+).

33.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (2-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 359 (MH^+).

33.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(2-clorobencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 467 (MH^+).

Ejemplo 34

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo

34.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 2-metoxi-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (2-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 245 (MH^+).

34.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (2-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (2-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 341 (MH^+).

34.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (2-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 355 (MH^+).

34.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 462 (MH^+).

Ejemplo 35

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo

35.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 4-fluoro-bencenotiol y bromoacetato de metilo se preparó (4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 233 (MH^+).

35.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales blancos, MS: 329 (MH^+).

35.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 343 (MH^+).

35.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 450 (MH^+).

Ejemplo 36

(*RS,SR*)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

36.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-cloro-bencenotiol y bromo-acetato de metilo se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 249 (MH^+).

36.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 345 (MH^+).

36.3

De forma análoga al ejemplo 28.3, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 359 (MH^+).

36.4

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(3-cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 467 (MH^+).

Ejemplo 37

(*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

37.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 347 (MH^+).

37.2

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato

de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 454 (MH^+).

Ejemplo 38

(*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

38.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)- fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 363 (MH^+).

38.2

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 471 (MH^+).

Ejemplo 39

(*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

39.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3-fluoro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 233 (MH^+).

39.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-

ona se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 329 (MH^+).

39.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)- (3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 347 (MH^+).

39.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 454 (MH^+).

Ejemplo 40

(*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo

40.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de 3,4-difluoro-bencenotiol y cloro-acetato de metilo se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 251 (MH^+).

40.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-

ona se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 347 (MH^+).

40.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencensulfonimida se preparó (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH^+).

40.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 472 (MH^+).

Ejemplo 41

(*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo

41.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de piridina-3-tiol y cloroacetato de metilo se preparó (piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 216 (MH^+).

41.2

De forma análoga al ejemplo 28.2, a partir de (piridi-

na-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclohexen-1-ona se preparó (3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 312 (MH^+).

41.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de (3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó *(RS,SR)*-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 330 (MH^+).

41.4

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de *(RS,SR)*-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó *(RS,SR)*-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 437 (MH^+).

Ejemplo 42

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo

42.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 327 (MH^+).

42.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-

metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-metoxi-bencenoosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 345 (MH^+).

42.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 452 (MH^+).

Ejemplo 43

(*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo

43.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 348 (MNH_4^+).

43.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-cloro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 366 (MNH_4^+).

43.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(3-cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 457 (MH^+).

Ejemplo 44

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo

44.1

De forma análoga al ejemplo 28.1, a partir de la piridina-2-tiol y cloro-acetato de metilo se preparó (piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 216 (MH^+).

44.2

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 298 (MH^+).

44.3

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 316 (MH^+).

177

44,4

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH^+).

Ejemplo 45

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo

45.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 315 (MH^+).

45.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 333 (MH^+).

45.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-

acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 440 (MH^+).

Ejemplo 46

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo

46.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 333 (MH^+).

46.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (3,4-difluoro-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)- acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 351 (MH^+).

46.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 458 (MH^+).

Ejemplo 47

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo

47.1

De forma análoga al ejemplo 19.1, a partir de (piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (piridina-3-sulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 298 (MH^+).

47.2

De forma análoga al ejemplo 23.1, a partir de (piridina-3-sulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de cristales blancos, MS: 333 (MNH_4^+).

47.3

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de (*RS,SR*)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 423 (MH^+).

Ejemplo 48

(*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo

48.1

De forma análoga al ejemplo 19.2, a partir de (3-oxo-ciclopentil)-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo (ejem-

plo 44,2) y yoduro de metilo se preparó (*RS,SR*)-2-(3-oxo-ciclopentil)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 312 (MH^+).

48.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-2-(3-oxo-ciclopentil)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 419 (MH^+).

Ejemplo 49

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato

A 50 mg (0,115 mmol) de (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo (ejemplo 3) en 4 mL de THF/MeOH 1:1, se añadieron 0,29 mL de NaOH 2M(0,58 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas, acidificada hasta pH = 6 con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH 3:1 proporcionó 40 mg (82%) de(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MNH_4^+).

Ejemplo 50

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato

De forma análoga al ejemplo 49, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo se preparó (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato en forma de un sólido blanco, MS: 420 $(M-H)^-$.

Ejemplo 51

(*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol

51.1

350 mg (0,81 mmol) de (*RS,SR*)- 2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo (a partir del ejemplo 3) en 10 mL de THF a 0°C, se trataron con 39 mg (0,89 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min. Se añadieron 0,10 mL (1,22 mmol, 1,5 eq) de 1-cloro-2-metoxietano y se introdujo en un baño de hielo. Tras 2 horas, la reacción se paró por adición de NH_4Cl acuoso sat., se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del disolvente proporcionó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2il)-propionato de metilo en forma de un sólido amarillo, MS: 493 (MNH_4^+). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación.

51.2

A 402 mg (0,84 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2il)-propionato de metilo en 6 mL de THF, 1,0 mL (1,0 mmol, 1,2 eq) de $LiAlH_4$ en THF se añadió a TA. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO4, y la evaporación del disolvente proporcionó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propan-1-ol en forma de un aceite incoloro, MS: 465 (MNH_4^+). El material en bruto se usó en el siguiente paso sin más purificación.

51.3

130 mg (0,29 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propan-1-ol en 5 mL de THF a 0°C se trataron con 14 mg (0,32 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min. Se añadieron 30 µL (0,43 mmol, 1,5 eq) de MeI y la mezcla de reacción se agitó 2 horas más, fraccionada entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se evaporó. Una cromatografía en columna con heptano/EtOAc 1:2 dió 96 mg (72%) de (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol en forma de un sólido blanco, MS: 479 (MNH_4^+).

51.4

95 mg (0,20 mmol) de (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-9-metoximetil-2,3,4,9-

tetrahidro-1*H*-carbazol se disolvieron en 8 mL de MeOH/THF 1:1, y se añadieron 5 gotas de HCl 12M. La temperatura se elevó a 55°C y la solución se agitó durante 6 horas. Añadiendo $NaHCO_3$ 2M la solución se neutralizó hasta pH = 7, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1 proporcionó 11 mg (13%) de (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol en forma de un sólido blanco, MS: 418 (MH^+).

Ejemplo 52

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo

52.1

A 9,4 g (0,052 mol) de bencenosulfonil-acetonitrilo en 200 mL de DME a -50°C, se añadieron 7,8 mL (0,052 mol, 1 eq) de TMEDA y 32,4 mL (0,052 mL, 1 eq) de *n*BuLi (1,6M en hexano) y se continuó mezclando durante 45 min. A la suspensión blanca resultante, se añadieron 4,98 g (0,052 mol, 1 eq) de ciclohex-2-enona y la temperatura se elevó hasta -10°C en 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en 180 mL de HCl 1M, se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La evaporación del disolvente y la recristalización a partir de AcOEt/Et_2O proporcionó 8,25 g (57%) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, cristales blancos, MS: 278 (MH^+) (de forma análoga a: E.Hatzigrigoriou, L.Wartski, Synth. Comm., 1983, 14(4), 319-235).

184

52.2

4,0 g (0,014 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en 40 mL de DMF se trataron con 0,69 g (0,016 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 3,07 g (0,022 mol, 1,5 eq) de yoduro de metilo y se quitó el baño de hielo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió dentro de agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con AcOEt/heptano 1:1 facilitó 4 g (98%) de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 292 (MH^+).

52.3

A 322 mg (1,10 mmol) de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo en 10 mL de ácido acético glacial, se añadieron 193 mg (1,21 mmol, 1,1 eq) de clorhidrato de (4-metil-fenil)-hidracina y se continuó agitando a TA toda la noche. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta pH = 7, y el producto se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con AcOEt/heptano 1:4, y se trituró con Et_2O. 158 mg (38%) de (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo y 123 mg (29%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo se aislaron en forma de un sólido ama-

rillo claro, MS: 379 (MH^+).

Ejemplo 53

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo

De forma análoga al ejemplo 53.3, a partir de 2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionitrilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR,SS*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo y (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo en forma de un sólido blanco, MS: 397 $(M-H)^-$.

Ejemplo 54

(*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo

54.1

3,85 g (0,014 mol) de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo en 40 mL de DMF se trataron con 0,68 g (0,016 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en oil) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 4,81 g (0,015 mol, 1,1 eq) de N-fluorobencenosulfonimida, y se entrodujo en un baño de hielo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron, produciendo 4g de un aceite crudo, que consiste en una mezcla racémica de diastereómeros de bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación previa.

54.2

De forma análoga al ejemplo 52.3, a partir de bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclohexil)-acetonitrilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR,SS*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo y (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 402 (M).

Ejemplo 55

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

A 400 mg (0,92 mmol) de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo (a partir de ejemplo 12) en un tubo sellado se añadieron 20 mL de metilamina (solución 33% peso en EtOH) y 13 mg (0,27 mmol, 0,3 eq) de cianuro sódico. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, y el disolvente se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionó 340 mg (86%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MH^+).

Ejemplo 56

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de (*RS,SR*)-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo (a partir de ejemplo

23) se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS438 (MNH_4^+).

Ejemplo 57

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de (*RS,SR*)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 39) se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 470 (MNH_4^+).

Ejemplo 58

(*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de (*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 45) se preparó (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 439 (MH^+).

Ejemplo 59

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida

59.1

A 950 mg (2,18 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 56) en 10 mL de CH_2Cl_2 a TA se añadieron 0,60 mL (4,36 mmol, 2 eq) de Et_3N, 27 mg (0,22 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 571 mg (2,62 mmol, 1,2 eq) de carbonato de di*terc*-butilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se extrajo con HCl 1M. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna facilitó 682 mg (59%) de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 552 (MNH_4^+).

59.2

680 mg (1,27 mmol) de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en 10 mL de DMF se trataron con 83 mg (1,90 mmol, 1,5 eq) de NaH (55% en oil) porción a porción en 30 min a 0°C. Se añadieron 217 mg (1,52 mmol, 1,2 eq) de yoduro de metilo y la reacción se agitó 30 min más, y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La materia en bruto se disolvió en 10 mL de CH_2Cl_2, y 1 mL de TFA se añadió a TA. Se añadió Na_2CO_3 acuoso hasta alcanzar pH = 7, y las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en

gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 420 mg (65%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 449 (MH^+).

Ejemplo 60

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 59, a partir de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 57) se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 452 (MNH_4^+).

Ejemplo 61

(*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 59, a partir de (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida (a partir de ejemplo 58) se preparó (*RS,SR*)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 467 (MH).

190

Ejemplo 62

(*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]-indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 59, a partir de (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida (a partir del ejemplo 58) se preparó (*RS,SR*)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 453 (MH^+).

Ejemplo 63

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-N-benzil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

60 mg (0,112 mmol) de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo (a partir del ejemplo 59,1) en 3 mL de THF se trataron con 7 mg (0,168 mmol, 1,5 eq) de NaH (55% en oil) a 0°C más de 40 min. Se añadieron 38 mg (0,224 mmol, 2eq) de bromometilbenceno y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en 3 mL de CH_2Cl_2, se añadió 1 mL de TFA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La evaporación del disolvente y la purificación del residuo por HPLC preparativa (columna C18) proporcionó 35 mg (60%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-N-bencil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 525 (MH^+).

Ejemplo 64

(*RS*,*SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(4-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS*,*SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 4-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS*,*SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(4-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 551 (MH^+).

Ejemplo 65

(*RS*,*SR*)-2-bencenosulfonil-N-(4-bromo-benzil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS*,*SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 1-bromo-4-bromometil-benceno se preparó (*RS*,*SR*)-2-bencenosulfonil-N-(4-bromo-benzil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 603;605 (MH^+).

Ejemplo 66

(*RS*,*SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3,5-difluoro-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS*,*SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-

1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de terc-butilo y 1-bromometil-3,5-difluoro-benceno se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3,5-difluoro-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida como un sólido marrón claro, MS: 561 (M).

Ejemplo 67

(*RS,SR*)-4-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 4-bromometil-benzoato de metilo se preparó (*RS,SR*)-4-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo como un sólido marrón claro, MS: 583 (M).

Ejemplo 68

(*RS,SR*)-3-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 3-bromometil-benzoato de metilo se preparó (*RS,SR*)-3-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 583 (M).

Ejemplo 69

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 2-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 550 (M).

Ejemplo 70

(*RS,SR*)-N-alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y 3-bromo-propeno se preparó (*RS,SR*)-N-alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 71

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-benzil)-2-fluoro-N-metil-acetamida

De forma análoga al ejemplo 63, a partir de (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo y

3-bromometil-benzonitrilo se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 550 (M).

Ejemplo 72

Ácido (*RS,SR*)-3-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoico

A 88 mg (0,151 mmol) de (*RS,SR*)-3{[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-benzoato de metilo (a partir de ejemplo 69) en 5 mL de THF/MeOH 1:1, 1 mL de NaOH 1M se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadió NH_4Cl acuoso hasta alcanzar pH = 7, el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó. La recristallisación en Et_2O proporcionó 66 mg (77%) de ácido (*RS,SR*)-3-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoico en forma de un sólido blanco, MS: 570 (MH^+).

Ejemplo 73

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzil)-N-metil-acetamida

A 61 mg (0,107 mmol) de ácido (*RS,SR*)-3-({[2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetil]-metil-amino}-metil)-benzoico (a partir del ejemplo 73) en 3 mL de THF a 0°C, se añadieron 160

µL (0,107 mmol, 1 eq) de BH_3.THF (1M en THF), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más, y luego se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 proporcionó 50 mg (84%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-benzil)-N-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 555 (M).

Ejemplo 74

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxa-diazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

74.1

A una solución en agitación de 5,0 g (0,023 mol) de bencenosulfonil-acetato de metilo en 10 mL de MeOH a TA, se añadieron 3,50 g (0,070 mol, 3 eq) de hidrato de hidracina. Después de una hora, el disolvente y el exceso de hidracina se extrajeron bajo presión reducida, produciendo 4,90 g (cuantitativo) de hidracida de bencenosulfonil-acetato en forma de un aceite incoloro, MS: 232 (MNH_4^+).

74.2

A una solución en agitación de 1,50 g (7,0 mmol) de hidracida de bencenosulfonil-acetato en 5 mL de ácido acético, se añadieron 44 g (14,0 mmol, 2 eq) de anhídrido acético, y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para producir 1,40 g (78%) de acetato N'-(2-

bencenosulfonil-acetil)-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 274 (MNH_4^+).

74.3

A una solución en agitación de 1,40 g (5,5 mmol) de acetato N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida en 50 mL de acetonitrilo, se añadieron 1,02 g (6,5 mmol, 1,2 eq) de oxicloruro de fósforo, y la solución se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionaron 0,90 g (70%) de 2-bencenosulfonilmetil-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 239 (MH^+).

74.4

A 650 mg (2,73 mmol) de 2-bencenosulfonilmetil-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en 35 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 50 µL (0,27 mmol, 0,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 246 mg (3,0 mmol, 1,1 eq) de ciclopent-2-enona. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se dejó que alcanzara la TA en 4 horas, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc dió 750 mg (86%) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 321 (MH^+).

74.5

375 mg (1,17 mmol) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en 10 mL de DMF, se trataron con 52 mg (1,29 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) sobre 30 min. Se añadieron 554 mg (1,75 mmol, 1,5 eq) de N-fluorobencenosulfonimida, y después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 produciendo 80 mg (20%) de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un aceite incoloro, MS: 339 (MH^+) y 75 mg (19%) de (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH^+).

74.6

De forma análoga al ejemplo 23.2, a partir de 80 mg (0,23 mmol) de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y 49 mg (0,26 mmol, 1,15 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 38 mg (36%) de (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de cristales naranjas, MS: 446 (MH^+).

Los enantiómeros se separaron por HPLC de preparativas quirales. Columna: chiralpak AD, solvente: 20% isopropa-

nol/heptano para dar (S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol y (R)-2-[(S)-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol.

Ejemplo 75

(*RS,SR*)-2-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

75.1

375 mg (1,17 mmol) de 3-[bencenosulfonil-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en 10 mL de DMF, se trataron con 52 mg (1,29 mmol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) más de 30 min. Se añadieron 300 mg (2,32 mmol, 1,8 eq) de yoduro de metilo, y después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Los dos diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:2, produciendo 95 mg (24%) de (*RS,SR*)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 335 (MH^+) y 90 mg (23%) de (*RR,SS*)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 335 (MH^+).

75.2

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 90 mg (0,27 mmol) de (*RS,SR*)-3-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-

[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona y 58 mg (0,33 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 35 mg (30%) de (*RS,SR*)-2-[1-bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 442 (MH^+).

Ejemplo 76

(*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

76.1

A 1,73 g (8,07 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida se añadieron 20 mL de trimetil ortoformato y 1,26 g (8,07 mmol, 1 eq) de oxicloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó una hora a TA, y se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/hexano 2:1 proporcionó 930 mg (52%) de 2-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 225 (MH^+).

76.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-(bencenosulfonil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin más caracterización.

76.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-

ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 342 (MNH_4^+) y (*RR,SS*)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 342 (MNH_4^+).

76.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]-indol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 449 (MNH_4^+).

Ejemplo 77

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadíazol-2-il)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

77.1

A 3,0 g (14,0 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida en 30 mL de oxicloruro de fósforo, se añadieron 1,47 g (17,0 mmol, 1,2 eq) de ácido ciclopropanocarboxílico, y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió muy cuidadosamente sobre hielo, se extrajo con EtOAc, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 proporcionó 1,49g (41%) de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4] oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 265 (MH^+).

77.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 347 (MH^+).

77.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 365 (MH^+).

77.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 472 (MH^+).

Ejemplo 78

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol

207

78.1

A 2,47 g (9,3 mmol) de 2-bencenosulfonilmetil-5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol en 25 mL de MeOH a 0°C, se añadieron 170 µL (0,93 mmol, 0,1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Después de 15 min, se añadieron 895 mg (9,3 mmol, 1 eq) de ciclohex-2-enona. La mezcla de reacción se agitó a partir de 0°C hasta TA sobre 4 horas, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 2:1 dió 1,48 g (44%) de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-metil]-ciclohexanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 361 (MH^+).

78.2

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclohexanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un sólido blanco, MS: 379 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un sólido blanco, MS: 379 (MH^+).

78.3

De forma análoga al ejemplo 12.2, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona y clorhidrato de (4-cloro-

fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol en forma de un sólido amarillo, MS: 486 (MH^+).

Ejemplo 79

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina

79.1

A 3,0 g (14,0 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida en 100 mL de $CHCl_3$, se añadieron 3,41 g (21,0 mmol, 1,5 eq) de cloruro de diclorometileno-dimetil-amonio y 3,90 mL (28,0 mmol, 2 eq) de trietil-amina. La solución se agitó a reflujo durante 1 hora, se dividió entre NaOH acuoso 0,5M y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se evaporaron, y una cromatografía en columna en gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH 100:1 facilitó 0,59 g /15%) de (5-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH^+).

79.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-dimetil-amina y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo claro, MS: 350 (MH^+).

79.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-

[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+).

79.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(5-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 80

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetil-amina; HCl salt

A 15 mg (0,031 mmol) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-dimetilamina en 5 mL de Et_2O/EtOAc 3:1, se burbujeó HCl gas en la solución hasta que se formó un precipitado blanco. Se extrajo el solvente, y el sólido se secó al vacío, proporcionó 14 mg (87%) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-

il}-dimetil-amina; sal de HCl en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 81

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

81.1

10,8 g (0,098 mol) de bencenotiol en 70 mL de DMF a 0°C, se trataron con 4,31 g (0,108 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en aceite) sobre 40 min. Se añadieron 17,19 g (0,103 mol, 1,05 eq) de bromo-acetato de etilo, y se continuó agitando durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó, para producir 15,4 g (80%) de fenilsulfanil-acetato de etilo en forma de un aceite incoloro, MS: 197 (MH^+).

81.2

565 mg (7,65 mmol, 1,5 eq) de N-hidroxi-acetamidina en 50 ml de THF se trataron a TA con 306 mg (7,65 mmol, 1,5 eq) de NaH porción a porción en 30 min. Se añadió 1,0 g (5,1 mmol) de fenilsulfanil-acetato de etilo en una solución de THF, y se continuó agitando durante 1 hora a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 proporcionó 480 mg (46%) de 3-metil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un aceite incoloro.

81.3

A 450 mg (2,2 mmol) de 3-metil-5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol en 50 mL de $CHCl_3$ a TA, se añadieron 1,08 g (4,4 mmol, 2 eq) de *m*CPBA, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 produjo 385 mg (74%) de 5-bencenosulfonilmetil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 239 (MH^+).

81.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 321 (MH^+).

81.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 339 (MH^+).

81.6

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-

3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 446 (MH^+).

Ejemplo 82

(*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo

82.1

A una suspensión en agitación de 10,0 g (0,117 mol) de nitriloacetato de metilo y 8,17 g de (0,117 mol, 1 eq) de clorhidrato de hidroxilamina en 250 mL de MeOH a TA, se añadieron 21,8 mL (0,117 mol, 1 eq) de una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH). Se continuó agitando durante 3 horas, y la reacción se filtró y se concentró al vacío. La pasta amarilla resultante se extrajo varias veces con CH_2Cl_2, y la fase orgánica se filtró sobre decalite, y se evaporó, para producir 1,1 g (8%) de amino-hidroxiimino-acetato de metilo en forma de un sólido blanco.

82.2

300 mg (2,54 mmol) de amino-hidroxiimino-acetato de metilo y 428 mg (2,29 mmol, 0,9 eq) de cloruro de fenilsulfanil-acetil se virtieron en 10 mL de THF a TA durante 1 hora. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó en dioxano, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche en presencia de tamices moleculares. La fil-

tración, concentración al vacío y cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 proporcionaron 310 mg (49%) de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 268 (MNH_4^+).

82.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo se preparó 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 283 (MH^+).

82.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 382 (MNH_4^+).

82.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadíazol-3-carboxilato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+) y (*RR,SS*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+).

82.6

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido naranja claro, MS: 490 (MH^+).

Ejemplo 83

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metanol

A una solución en agitación de 80 mg (0,16 mmol) de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo (a partir del ejemplo 83) en 10 mL de THF a TA, se añadieron 180 µL (0,17 mmol, 1,1 eq) de $LiAlH_4$ (1M en THF). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1 dió 19 mg (25%) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metanol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 462 (MH^+).

Ejemplo 84

Ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

A una solución en agitación de 600 mg (1,22 mmol) de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en 5 mL de MeOH/THF 1:1, se añadieron 980 mg (24,5 mmol, 20 eq) de NaOH en solución en 3 mL de agua. Después de 2 horas a TA, se añadió NH_4Cl acuoso hasta alcanzar pH = 7, el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH 8:2 proporcionó 300 mg (52%) de ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco, MS: 430 (M-COOH).

Ejemplo 85

Amida del ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico

A una solución en agitación de 70 mg (0,14 mmol) de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en 3 mL de EtOH, se añadieron 0,5 mL de una solución de hidróxido amónico (25% en agua) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4,

se filtró y se evaporó. Una recristalización en Et_2O proporcionó 60 mg (86%) de la amida del ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico en forma de cristales naranja claro, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 86

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina

86.1

De forma análoga al ejemplo 82.1, a partir de dimetil-cianamida y clorhidrato de hidroxilamina se preparó amino-hidroxiimino-dimetil amina en forma de un sólido naranja claro y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación y caracterización. De forma análoga al ejemplo 82.2, a partir de este derivativo y fenilsulfanil-acetato de etilo se preparó dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina en forma de un aceite incoloro, MS: 236 (MH^+).

86.2

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina y *m*CPBA se preparó (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH^+).

86.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina y ciclopent-2-enona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-

dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido amarillo, MS: 350 (MH^+).

86.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+) y (*RR,SS*)- 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 368 (MH^+).

86.5

De forma análoga al ejemplo 74,6, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 87

(*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

87.1

De forma análoga al ejemplo 81.1, 4.34 g (0,030 mol) de 3-cloro-bencenotiol en 50 mL de DMF a 0°C se trataron con

1,32 g (0,033 mol, 1,1 eq) de NaH (55% en oil) más de 45 min. Se añadieron 4,82 g (0,032 g, 1,05 eq) de bromo-acetato de etilo, y se continuó mezclando durante 2 horas. La preparación y purificación dieron 5,9 g (91%) de (3-cloro-fenilsulfanil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro.

87.2

De forma análoga al ejemplo 81, a partir de (3-cloro-fenilsulfanil)-acetato de metilo y N-hidroxi-acetamidina se preparó 5-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un aceite incoloro, MS: 241 (MH^+).

87.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y mCPBA se preparó 5-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 273 (MH^+).

87.4

De forma análoga al ejemplo 81.4, a partir de 5-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-3-metil-[1,2,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 355 (MH+).

87.5

De forma análoga al ejemplo 81.5, a partir de 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco y (*RR,SS*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco.

87.6

De forma análoga al ejemplo 81.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido blanco, MS: 480 (MH^+).

Ejemplo 88

(*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

88.1

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de (3-cloro-fenilsulfanil)-acetato de metilo y mCPBA se preparó (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 256 (MNH_4^+).

88.2

De forma análoga al ejemplo 74.1, a partir de (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato de metilo y hidrato de hidracina se preparó (3-cloro-fenilsulfonil)-acetato hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 249 (MH^+).

88.3

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de acetato de (3-cloro-fenilsulfonil)-hidracida y anhídrido acético se preparó acetato de N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 291 (MH^+).

88.4

De forma análoga al ejemplo 74.3, a partir de acetato de N'-(2-bencenosulfonil-acetil)-hidracida y oxicloruro de fósforo se preparó 2-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite viscoso , MS: 273 (MH^+).

88.5

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(3-cloro-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 355 (MH^+).

88.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 373 (MH^+) y (*RR,SS*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 373 (MH^+).

88.7

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS,SR*)-3-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-7-cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 480 (MH^+).

Ejemplo 89

(*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona

89.1

32 g (0,217 mol) de isoendol-1,3-diona en 160 mL de DMF se trataron con 11,75 g (0,294 mol, 1,35 eq) de NaH (60% en aceite) más de 45 min a 0°C. Se añadieron 22,17 g (0,294 mol, 1,35 eq) de cloro-acetonitrilo, y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre 1,5 L de agua, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para proporcionar 36,1 g (89%) de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-acetonitrilo en forma de un sólido blanco, MS: 187 (MH^+).

89.2

A una mezcla de 35,4 g (0,190 mol) de (1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-acetonitrilo y 14,78 g (0,213 mol, 1,12 eq) de clorhidrato de hidroxilamina en 100 mL de DMF, se añadieron 38,7 mL (0,209 mol, 1,1 eq) de una solución de

metóxido de sodio (5,4 M en MeOH) gota a gota a TA. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en 1 L de agua fría, y el precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío. Esto dió 37,7 g (90%) de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-*N*-hidroxi-acetamidina en forma de un sólido blanco, MS: 220 (MH^+).

89.3

A 10 g (0,046 mol) de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoendol-2-il)-*N*-hidroxi-acetamidina disueltos en 500 mL de DMF, se añadieron 1,84 g (0,046 mol, 1 eq) de óxido de magnesio. Después de 15 min, se añadieron 8,5 g (0,046 mol, 1 eq) de cloruro de fenilsulfanil-acetilo, y la temperatura se elevó hasta 105°C y la solución se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4. La cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/Heptano 1:1 proporcionó 8,7 g (55%) de 2-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro, MS: 352 (MH^+).

89.4

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 2-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona se preparó 2-(5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-1,3-diona en forma de un sólido blanco, MS: 384 (MH^+).

89.5

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-isoendol-

1,3-diona y ciclopent-2-enona se preparó 2-{5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 452 (MH^+).

89.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 2-{5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 484 (MH^+).

89.7

A 1,90 g (3,92 mmol) de 2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona (en forma de una mezcla de diastereómeros) en 50 mL de ácido acético glacial, se añadieron 870 mg (4,70 mmol, 1,2 eq) de clorhidrato (4-cloro-fenil)-hidracina. La mezcla de reacción se calentó desde 50 hasta 75°C más de 2 horas. Se extrajo el disolvente al vacío, y una solución acuosa de NaHCO3 se añadió hasta pH=7, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc/Heptano 1:2 proporcionó 530 mg (23%) de (*RR,SS*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro,

MS: 608 (MNH_4^+), y 417 mg (18%) de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido amarillo claro, MS: 608 (MNH_4^+).

Ejemplo 90

(*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina

A una suspensión agitada de 420 mg (0,71 mmol) de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en 50 mL de EtOH, se añadieron 0,10 mL (2,13 mmol, 3 eq) de hidrato de hidracina. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 3 horas, antes de ser dividido entre EtOAc y HCl 1N acuoso. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice con CH_2Cl_2/MeOH 95:5 proporcionó 210 mg (64%) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina sólido marrón claro, MS: 461 (MH^+).

Ejemplo 91

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4] oxadiazol-3-ilmetil}-dimetil-amina

A una solución en agitación de 41 mg (0,089 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en MeOH (5 mL), se añadieron 0,07 mL de una solución de formaldehído en agua (36%, 0,89 mmol, 10 eq), 12 mg (0,18 mmol, 2 eq) y 1 gota de AcOH. Al cabo de una hora, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice con EtOAc proporcionó 9 mg (21%) de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 489 (MH^+).

Ejemplo 92

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4] oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina

De forma análoga al ejemplo 91, a partir de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 518 (MH^+).

Ejemplo 93

(*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4] oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina; sal HCl

De forma análoga al ejemplo 80, a partir de (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta

[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-dietil-amina; sal de HCl en forma de un sólido blanco, MS: 518 (MH^+).

Ejemplo 94

(*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

94.1

Una solución de 35 g (0,263 mol) de 2-metil-benzooxazol en CCl_4 (300 mL) se trató con 47 g (0,263, 1 eq) de NBS y 1 g de peróxido de benzoílo. La mezcla se sometió a reflujo (100°C) durante la noche luego se enfrió. La succinimida se filtró y la mezcla se evaporó para secarse. La cromatografía en columna proporcionó 9,2 g (17%) de 2-bromometil-benzooxazol en forma de un aceite amarillo claro, MS: 210, 212 (MH^+). (H. Uno, M. Kurokawa, Y. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 2359).

94.2

A 9,1 g (0,043 mol) de 2-bromometil-benzooxazol en CH_3CN (300 mL) se añadieron 7,39 g (0,045 mol, 1,05 eq) de sal sódica de ácido bencenosulfónico y 2,27 g (8,6 mmol, 0,2 eq) de 18-crown-6. Se continuó agitando durante la noche, el disolvente se evaporó y una cromatografía en columna proporcionó 8,1 g (70%) de 2-bencenosulfonilmetil-benzooxazol en forma de un sólido blanco, MS: 274 (H^+). (Y. Nagao, S. Yamada, E. Fujita, *Tet. Lett.*, 1983, 24, 2291)

94.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-benzooxazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 356 (MH^+).

94.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-metil)-ciclopentanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 374 (MH^+).

94.5

De forma análoga al ejemplo 89.7, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-(bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido blanco, MS: 481 (MH^+).

Los enantiómeros se separaron por HPLC de preparativas quirales. Columna: chiralpak AD, solvente: 20% isopropanol/heptano.

Ejemplo 95

(*RS,SR*)-*N*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4] oxadiazol-3-ilmetil}-acetamida

A una solución en agitación de 57 mg (0,123 mmol) de

(*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de THF, se añadieron 20 µL (0,123 mmol, 1 eq) de base Huenig y 11,6 µL (0,123 mmol, 1 eq) de anhídrido acético a 0°C. Después de 30 min., la mezcla de reacción concluyó por adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice dió 30 mg (48%) de (*RS,SR*)-*N*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-acetamida en forma de un sólido amarillo claro, MS: 503 (MH^+).

Ejemplo 96

(*RS,SR*)-*N*-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-benzamida

A una solución en agitación de 44 mg (0,095 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de THF, se añadieron 19 µL (0,114 mmol, 1,2 eq) de base de Huenig y 11 µL (0,095 mmol, 1 eq) de cloruro de benzoílo a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción concluyó por adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice EtOAc/Heptano 1:1 dió 28 mg (51%) de (*RS,SR*)-*N*-{5-[bencenosulfonil-(7-

cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-benzamida en forma de un sólido blanco, MS: 565 (M).

Ejemplo 97

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo

De forma análoga al ejemplo 3.2, a partir de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 475 (M, 1Br).

Ejemplo 98

(*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo

98.1

A 1,2 g (2,52 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo (a partir del ejemplo 99) en 40 mL de THF se añadieron 31 mg (0,25 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 660 mg (3,02 mmol, 1,2 eq) de carbonato de di*terc*-butilo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron EtOAc y una solución de $NaHCO_3$, las fases se separaron, y la orgánica se extrajo con $KHSO_4$ 1M. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna proporcionó 1,3 g (90%) de (*RS,SR*)-2-(-1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxiliato de *terc*-butilo en forma

de un sólido blanco, MS: 575 (M,1Br).

98.2

En presencia de argón se cargó un matraz con 24 mg de (0,03 mmol, 0,05 eq) tris(dibenzilidina-acetona) dipaladio, 16 mg (0,05 mmol, 0,1 eq) de 2(di-*terc*butilfosfeno)bifenil y 85 mg (0,88 mmol, 1,7 eq) de *terc*-butilato de sodio, se vació y se rellenó con argón. Se añadieron 300 mg (0,52 mmol) de (RS,SR)-2-(-1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en 15 ml de tolueno, seguido de una solución de 1,95 ml 2M (3,9 mmol, 7,5 eq) de dimetilamina en THF. La solución se calentó hasta 80°C durante la noche en un tubo sellado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se añadió una solución saturada de Na_2CO_3. La capa inorgánica se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. Una cromatografía en columna proporcionó 68 mg (24 %) de (*RS,SR*)-2-(-1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-6-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite naranja, MS: 541 (MH^+).

98.3

A 42 mg (9,3 mmol) de (*RS,SR*)-2-(-1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-6-dimetilamino-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en 1 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 0,06 ml de THFA a 0°C. La solución se agitó a TA durante 5h, se añadió una solución de $NaHCO_3$, y la fase inorgánica se extrajo con CH_2Cl_2, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Una cromatografía en columna de ISOLUTE

Flash NH2 (Separtis, gel de sílice aminopropil-modificado) con EtOAc/heptano 2:1, seguida de una tituración con éter/heptano proporcionó 190 mg (56%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-propionato de metilo en forma de un material verde claro amorfo, MS: 441 (MH^+).

Ejemplo 99

(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo

99.1

De forma análoga al ejemplo 1.1, a partir de metil metilsulfonilacetato y 2-ciclohexen-1-ona se preparó metanosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, material amorfo naranja, MS: 249 (MH^+).

99.2

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de metanosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido marrón claro, MS: 400 (MH^+,1Br).

Ejemplo 100

(*RS,SR*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo

100.1

De forma análoga al ejemplo 3.1, a partir de una mezcla racémica de diastereómeros de metanosulfonil-(3-oxo-

ciclohexil)-acetato de metilo (a partir de ejemplo 101,1) y yoduro de metilo se preparó una mezcla racémica de diastereómeros de 2-metanosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo en forma de una espuma incolora, MS: 263 (MH^+).

100.2

De forma análoga al ejemplo 1,2, a partir de una mezcla racémica diastereómeros de 2-metanosulfonil-2-(3-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se prepararon los siguientes dos diastereoómeros racémicos los cuales se pudieron separar mediante cromatografía en columna para producir (*RS,SR*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo, MS: 414 (MH^+,1Br), y (*RR,SS*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo, MS: 414 (MH^+,1Br).

Ejemplo 101

(*RS,SR*)-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo

101.1

De forma análoga al ejemplo 98.1, a partir de (*RS,SR*)-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo (a partir del ejemplo 102.2) se preparó (*RS,SR*)-6-bromo-2-(1-metanosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 531($M+NH4^+$, 1Br).

101.2

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de (*RS,SR*)-6-bromo-2-(1-metanosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo se preparó (*RS,SR*)-6-dimetilamino-2-(1-metanosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 479 (MH^+).

101.3

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de (*RS,SR*)-6-dimetilamino-2-(1-metanosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo se preparó (*RS,SR*)-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo en forma de una espuma verde, MS: 378 (M).

Ejemplo 102

(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo

102.1

Una solución de 8,0 g (42 mmol) de 3-bromotiofenol se trató con 7,1 g (47 mmol) de bromoacetato de metilo y carbonato de potasio. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a TA y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Se añadió dietiléter, las fases se separaron y la acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 12,1 g (99%) de (3-bromo-fenilsulfanil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo claro, MS: 279 (MNH_4^+, 1Br).

102.2

Una solución de 6,0 g (23 mmol) de (3-bromo-fenilsulfanil)-acetato de metilo en 50 mL de dicloroetano se trató con 6,2 g (25 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. Después de 30 min de agitar se añadieron otros 6,2 g (25 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico, la suspensión resultante se agitó toda la noche a TA y luego se trató con una solución de tiosulfato de sodio 0,5 M. Las fases de separaron y la acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar 6,3 g (93%) de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo en forma de un aceite incoloro, MS: 312 (MNH_4^+, 1Br).

102.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, pasta incolora, MS: 394 (MNH_4^+, 1Br).

102.4

De forma análoga al ejemplo 1.2, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido naranja, MS: 484 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 103

***(RS,SR)*-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-((7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo**

103.1

De forma análoga al ejemplo 3.1, pero omitiendo la separación de diastereómeros, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-acetato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y yodometano se preparó 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 408 (MNH_4^+, 1Br).

103.2

De forma análoga al ejemplo 3.2 a partir de 2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por cromatografía en gel de sílice con heptano/EtOAc para dar (*RS*, *SR*)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 498 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido naranja, MS: 498 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 104

(*RS,SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-2-(3-pirroliden-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo

Una solución de 40 mg (0,08 mmol) de (*RS,SR*)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo (ejemplo 103) en tolueno se trató con 13 mg (0,13 mmol) de NaO*t*Bu, 2 mg (0,007 mmol) de 2-(di-*t*butilfosfina)bifenilo, 0,03 mL (0,4 mmol) de pirrolideno y 4 mg (0,004 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio. La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 4 horas, se trató con una solución acuosa diluída de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para dar 14 mg (35%) de (*RS, SR*)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-2-(3-pirroliden-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 488 (MH^+).

Ejemplo 105

(*RS,SR*) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

105.1

De forma análoga a los ejemplos 74.1-74.3, a partir de (3-bromo-bencenosulfonil)-acetato de metilo se preparó 2-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite amarillo claro. MS: 319 (MH^+, 1Br).

105.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-5-metil-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 400 (MH^+, 1Br).

105.3

De forma análoga al ejemplo 103.1, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y yodometano se preparó 3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo, MS: 414 (MH^+, 1Br).

105.4

De forma análoga al ejemplo 103.2, a partir de 3-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de una pasta marrón oscuro, MS: 522 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de un sólido marrón oscuro, MS: 522 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 106

(*RS*, *SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

106.1

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 418 (MH^+, 1Br).

106.2

De forma análoga al ejemplo 103,2, a partir de 3-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol como una goma marrón, MS: 526 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón claro, MS: 526 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 107

(*RS*, *SR*) 2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

107.1

De forma análoga al ejemplo 74.1, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato de metilo (ejemplo 102,2) e hidrato de hidracina se preparó 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida en forma de un aceite incoloro, MS: 294 (MH^+, 1Br).

107.2

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida y cloruro de fenila-cetilo se preparó fenil-acetato de *N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida en forma de un sólido blanco, MS: 412 (MH^+, 1Br).

107.3

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de fenil-acetato de *N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxicloruro de fósforo se preparó 2-benzil-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un aceite naranja, MS: 394 (MH^+, 1Br).

107.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-benzil-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, goma incolora, MS: 476 (MH^+, 1Br).

107.5

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-

metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólido amarillo claro, MS: 494 (MH^+, 1Br).

107.6

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de 3-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*)-2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 602 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*)-2-[(5-benzil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón, MS: 602 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 108

(*RS*, *SR*) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonil]-fenil}-dimetil-amina

De forma análoga al ejemplo 104 a partir de (*RS*, *SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol (ejemplo 106) y dimetilamina en THF se preparó (*RS*, *SR*) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonil]-fenil}-dimetil-amina en forma de una

goma amarilla, MS: 489 (MH^+).

Ejemplo 109

(*RS*, *SR*)- 7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

Una solución de 76 mg (0,133 mmol) de (*RS*, *SR*)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol (ejemplo 106) en 1,5 mL de DMF se trató con 1 mg (0,005 mmol) de CuI, 37 mg (0,29 mmol) de DIPEA, 17 mg (0,015 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)palladio y 71 mg (0,72 mmol) de eteniltrimetilsilano y la suspensión resultante se agitó a 80°C durante 4 horas. Se añadió NaOH acuoso diluído y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en gel de sílice con heptano/EtOAc (1:1) dió 33 mg (48%) de (*RS*, *SR*)-7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 471 (MH^+).

Ejemplo 110

(*RS*, *SR*)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

110.1

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 107,1) y cloruro de 4-benciloxifenilacetil se preparó (4-benciloxi-

fenil)-acetato de *N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida en forma de un sólido amarillo claro, MS: 518 (MH^+, 1Br).

110.2

De forma análoga a los ejemplos 74.3, por tratamiento de (4-benciloxi-fenil)-acetato de *N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxicloruro de fósforo se preparó 2-(4-benciloxi-benzil)-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 500 (MH^+, 1Br).

110.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-(4-benciloxi-benzil)-5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4] oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 582 (MH^+, 1Br).

110.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-[[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólidos blancos, MS: 600 (MH^+, 1Br).

110.5

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de 3-[[5-

(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se prepararon (*RS*, *SR*)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón, MS: 708 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*)-2-[5-(4-benciloxi-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido amarillo, MS: 708 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 111

(*RS*, *SR*)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

Una solución de 22 mg (0,05 mmol) (*RS*, *SR*)-7-cloro-2-[(3-etenil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en 0,5 mL de metanol se trató con 1 mg de paladio activado con carbón(10%) y se agitó intensamente bajo H_2 (presión atmosférica) durante 5 hrs. La filtración y evaporación del disolvente dieron 21 mg (92%) de (*RS*, *SR*) 7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*] indol, en forma de un sólido amarillo, MS: 475 (MH^+).

Ejemplo 112

(*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo

112.1

De forma análoga al ejemplo 74.2, a partir de 3-bromobencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 107,1) y metil 4-clorocarbonilbenzoato se preparó 4-{*N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidrazinocarbonil}-benzoato de metilo, en forma de un sólido amarillo claro, MS: 456 (MH^+, 1Br).

112.2

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de 4-{*N*-[2-(3-bromo-bencenosulfonil)-acetil]-hidrazenocarbonil}-benzoato de metilo con oxicloruro de fósforo se preparó 4-[5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo en forma de un sólido amarillo claro, MS: 438 (MH^+, 1Br).

112.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 4-[5-(3-bromo-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido blanco, MS: 520 (MH^+, 1Br).

112.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 4-{5-

[(3-bromo-bencenosulfonil)-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida se preparó 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros sólidos blancos, MS: 538 (MH^+, 1Br).

112.5

De forma análoga al ejemplo 103.2, a partir de 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo (mezcla racémica de diastereómeros) y (4-clorofenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de un sólido marrón, MS: 646 (MH^+, 1Br) y (*RR*, *SS*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en forma de un sólido marrón claro, MS: 646 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 113

Ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico

Una solución de 13 mg (0,02 mmol) de (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en una mezcla 1:1 de 0,5 mL de THF y

0,5 mL de LiOH acuoso 1M se agitó a TA durante una hora. Se añadió HCl acuoso diluído y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Secando las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrando y evaporando el disolvente se produjeron aproximadamente 13 mg (cuantitativó) de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en forma de un sólido amarillo, MS: 632 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 114

(*RS*, *SR*) (4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-metanol

Una solución de 12 mg (0,02 mmol) de (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoato de metilo en 0,5 mL de THF se trató con 3 mg (0,08 mmol) de hidruro alumínico de litio y se agitó a TA durante una hora. La mezcla se trató con una mezcla de cubos de hielo y agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Secando las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrando y evaporando se produjeron 10 mg (86%) de (*RS*, *SR*) (4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-metanol en forma de un sólido amarillo, MS: 618 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 115

(*RS*, *SR*) 2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-benzil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

115.1

Una solución de 1 g (4,7 mmol) de bencenosulfonil-acetato hidracida (ejemplo 74,1) en 4 mL de THF se trató con 391 mg (4,7 mmol) de ácido yodofenilacético, 126 mg (0,93 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol y 2,8 g (28 mmol) de N-metilmorfolina. La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C, se trató con 1,25 g (6,5 mmol) de EDCI y se agitó durante 12 hrs. El producto bruto se trató con NH_4Cl acuoso diluído y se extrajo dos veces con EtOAc. Secando las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtrando y evaporando dió 2 g (93%) de bencenosulfonil-acetato N'-[2-(4-iodo-fenil)-acetil]-hidracida en forma de un aceite marrón, MS: 266 (MH^+).

115.2

De forma análoga al ejemplo 74.3, por tratamiento de (4-iodo-fenil)-acetato de *N*-[2-(bencenosulfonil)-acetil]-hidracida con oxicloruro de fósforo se preparó 2-bencenosulfonilmetil-5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol en forma de un sólido amarillo claro, MS: 441 (MH^+).

115,3

De forma análoga al ejemplo 74,4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-5-(4-iodo-benzil)-[1,3,4]oxadiazol y ciclopent-2-enona se preparó 3-{(bencenosulfonil)-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona

en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, goma marrón claro, MS: 523 (MH^+).

115.4

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-{(bencenosulfonil)-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona (mezcla racémica de diastereómeros) y N-fluorobencenosulfonimida, se preparó 3-{(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros que se separaron por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/heptano 1:2 para dar N-fluorobencenosulfonimida, se preparó (*RS*, *SR*) 3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de un sólido blanco MS: 541 (MH^+), y (*RR*, *SS*) 3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona en forma de un sólido blanco MS: 541 (MH^+).

115.5

De forma análoga al ejemplo 103.2 a partir de (*RS*, *SR*) 3-{(bencenosulfonil)-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-ciclopentanona y clorhidrato de (4-clorofenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*) 2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*] indol sólido amarillo claro, MS: 648 (MH^+).

Ejemplo 116

Ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico

Una solución de 17 mg (0,027 mmol) de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en 1 mL de metanol se trató con 1 mg de paladio activado con carbón (10%) y se agitó intensamente durante 2 horas bajo H_2 (presión atmosférica). La filtración y evaporación del disolvente dieron 14 mg (94%) de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico en forma de un sólido blanco, MS: 553 (MH^+).

Ejemplo 117

Ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil}-benzoico

Una solución de 66 mg (0,10 mmol) de (*RS*, *SR*) 2-{bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-yodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol (ejemplo 115) en 0,5 mL de DMF y 0,5 mL de agua se trató con 1 mg de NaI y 2 mg (0,009 mmol) de acetato de paladio. Luego se agitó la mezcla durante 144 horas bajo CO (presión atmosférica), se trató con HCl acuoso 2M y se extrajo con diclorometano. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4, filtración y evaporación del disol-

vente dieron 45 mg (78%) de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil}-benzoico en forma de un sólido marrón claro, MS: 566 (MH^+).

Ejemplo 118

(*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida

Una solución de 63 mg (0,1 mmol) de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) en 0,5 mL de DMF se trató con 27 mg (0,511 mmol) de NH_4Cl, 61 mg (0,6 mmol) de N-metilmorfoleno y 3 mg (0,02 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol. La mezcla se agitó durante 15 a 0°C y se trató con 29 mg (0,15 mmol) de EDCI y se agitó a TA durante 10 hrs. Una solución acuosa diluída de HCl se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 60 mg de (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 630 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 119

(*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*-metil-benzamida

De forma análoga al ejemplo 118, a partir de ácido

(*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) y clorhidrato de metilamina se preparó (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*-metil-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 643 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 120

(*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*,*N*-dimetil-benzamida

De forma análoga al ejemplo 118, a partir de ácido (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoico (ejemplo 113) y clorhidrato de dimetilamina se preparó (*RS*, *SR*) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-*N*,*N*-dimetil-benzamida en forma de un sólido marrón, MS: 657 (MH^+, 1Br).

Ejemplo 121

(*RS*,*SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de (*RS*,*SR*)-3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona (ejemplo 74,5) y clorhidrato de (4-bromo-fenil)-hidracina se preparó (*RS*,*SR*)-2-[-

bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón claro MS: 489 (M, 1Br).

Ejemplo 122

(*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

122.1

De forma análoga al ejemplo 98.1, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol (a partir del ejemplo 121) se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una espuma marrón clara, MS: 589 (M, 1Br).

122.2

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo y piperidina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato *terc*-butilo en forma de una espuma naranja claro, MS: 595 (MH^+).

122.3

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-

metil]-7-piperidin-1-il-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo se preparó (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*] indol en forma de un semisólido incoloro, MS: 494 (M).

Ejemplo 123

(*RS,SR*)-N-{2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*] indol-7-il}-N-metil-amina

123.1

De forma análoga al ejemplo 98.2, a partir de (*RS,SR*)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo (a partir del ejemplo 122.1) y metilamina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-metilamino-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo, MS: 541 (MH^+).

123.2

De forma análoga al ejemplo 98.3, a partir de (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-metilamino-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo se preparó (*RS,SR*)- N-{2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-7-il}-N-metil-amina en forma de un aceite amarillo claro, MS: 441 (MH^+).

Ejemplo 124

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

124.1

De forma análoga al ejemplo 74.2 y 74.3, a partir de bencenosulfonil-acetato hidracida (a partir de ejemplo 74.1) y THFA se preparó 2-bencenosulfonilmetil-5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol en forma de un material cristalino rosado, MS: 293 (MH^+).

124.2

A 0°C 170 mg (0,5 mmol, 0,2 eq) de Cs_2CO_3 se añadieron a una solución en agitación de 760 mg (2,6 mmol) de 2-bencenosulfonilmetil-5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol en 30 mL de THF. Después de 45 min, se añadieron 0,23 mL (2,9 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 horas, se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice con heptano/EtOAc 1:1 proporcionó 0,88 mg (90%) de 3-[bencenosulfonil-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una espuma incolora, 375 (MH^+).

124.3

De forma análoga al ejemplo 12.1, a partir de 3-[bencenosulfonil-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona a -20°C se preparó 3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-

2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un sólido blanco, MS: 393 (MH^+).

124.4

De forma análoga al ejemplo 74.6, a partir de 3-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó una mezcla racémica de diastereómeros de 2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de aceite marrón, MS: 500 (MH, 1Cl)$^+$.

Ejemplo 125

(*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

125.1

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo en forma de un sólido marrón claro.

125.2

130 mg (0,31 mmol) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-propionato de metilo se disolvieron en 7 mL CH_2Cl_2 a TA. Se añadieron 90 µL (0,62mmol, 2 eq) de trietilamina, 4 mg (0,031 mmol, 0,1 eq) de DMAP y 81 mg (0,37 mmol, 1,2 eq) de BOC_2O. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción

concluyó con 10 mL de solución acuosa 1M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 152 mg (94%) (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de polvos de color blanco, M: 535 (MNH_4^+).

125.3

152 mg (0,29 mmol) (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-1-metoxicarbonil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo se disolvieron en 3 mL de THF seco a TA. Se añadieron 0,32 mL (0,32 mmol, 1,1 eq) de $LiAlH_4$ (1M en THF) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 40 minutos. La reacción se detuvo con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:2) proporcionó 50 mg (35%) (*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-hidroxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de polvos de color blanco.

125.4

50 mg (0,1 mmol) de (*RS, SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-hidroxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo se disolvieron en 5mL de THF seco a 0°C. Se añadieron 5 mg (0,11 mmol, 1,1 eq) NaH (55%) y la mezcla de reacción se agitó

durante 20 minutos. Luego se añadieron 10 µL (0,15 mmol, 1,5 eq) de yoduro de metilo y la reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La reacción se detuvo con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir 52 mg (100%) de(*RS,SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de unos polvos de color blanco.

125.5

52 mg (0,1 mmol) de (*RS, SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-carboxilato de *terc*-butilo se disolvieron en 4 mL CH_2Cl_2 a 0°C. Luego, 1 mL de THFA se añadió gota a gota y la temperatura se fue elevando lentamente hasta TA y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se detuvo con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:2) proporcionó 11 mg (26%) (*RS, SR*)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de unos polvos de color blanco, MS: 404 (MH^+).

Ejemplo 126

(*RS, SR*) -2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-*N*-(3-metil-but-2-enil)-acetamida

126.1

De forma análoga al ejemplo 1.1, a partir de metilfe-

nilsulfonilacetato y ciclohexen-1-ona se preparó bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 311 (MH^+).

126.2

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de bencenosulfonil-(3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y N-fluorobencensulfonimida se preparó (*RS*, *SR*) bencenosulfonil-fluoro-(-3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 346 (MNH_4^+).

126.3

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS*, *SR*)-bencenosulfonil-fluoro-(-3-oxo-ciclohexil)-acetato de metilo y clorhidrato de 4-clorofenilhidracina se preparó (*RS*,*SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo en forma de un sólido naranja.

126.4

De forma análoga al ejemplo 55, a partir de (*RS*,*SR*)-bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo y metilamina se preparó (*RS*,*SR*) -2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 435 (MH^+).

126.5

0,924 g (0,002 mol) de (*RS*, *SR*)-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-acetamida se disolvieron en 20 mL CH_2Cl_2 a TA. Luego,

se añadieron 0,59 mL de trietilamina (0,004 mol, 2 eq), 26 mg DMAP (0,2 mmol, 0,1 eq) y 0,556 g de BOC_2O (0,003 mol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2H30. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y el producto se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La materia en bruto precipitó en dietil éter. El disolvente se extrajo y el sólido recuperado se secó al vacío para proporcionar 0,840 g (74%) de (*RS, SR*) -2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco, MS: 552 (MNH_4^+).

126.6

A una solución en agitación de 60 mg (0,11 mmol) de (*RS,SR*) -2-(bencenosulfonil-fluoro-metilcarbamoil-metil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-carboxilato de *terc*-butilo en 3 mL de THF se añadieron en 7 mg de NaH (60% en aceite, 0,165 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y luego, se añadieron 52 µL (0,22 mmol, 2 eq) 1-bromo-3-metil-but-2-eno (1 mL en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y luego durante la noche a TA. El disolvente se evaporó. Luego, se añadió 1 mL de CH_2Cl_2 y después que se diluyeran, se añadieron 1 mL de THFA y 1 mL de CH_2Cl_2 a TA. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Luego el disolvente fue evaporado y se purificó por HPLC prep. La HPLC dió 9 mg (19%) de (*RS,SR*)-2-bencenosulfonil-2-(-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-*N*-metil-*N*-(3-metil-

but-2-enil)-acetamida en forma de un sólido blanco, MS: 503 (MH^+).

Ejemplo 127

***(RS,SR)*-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo**

127.1

De forma análoga al ejemplo 82.1, a partir de nitriloacetato de metilo y clorhidrato de hidroxilamina se preparó amino-hidroxiimino-acetato de metilo en forma de un sólido blanco.

127.2

De forma análoga al ejemplo 82.2, a partir de amino-hidroxiimino-acetato de metilo y cloruro de acetilfenilsulfanilo se preparó 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo, MS: 521 (MH^+).

127.3

De forma análoga al ejemplo 81.3, a partir de 5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y *m*CPBA se preparó 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 282 (MH^+).

127.4

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y ciclopent-2-enona se preparó 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de

metilo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite incoloro, MS: 382 (MNH_4^+).

127.5

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 5-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y N-fluorobencenosulfonimida se prepararon (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+) y (*RR,SS*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco, MS: 400 (MNH_4^+).

127.6

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido naranja claro, MS: 490 (MH^+).

127.7

De forma análoga al ejemplo 85, a partir de (*RS, SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo y una solución de hidróxido amónico (25% en agua) se preparó la amida del ácido (*RS,SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico, en forma de un

aceite amarillo, MS: 475 (MH^+).

127.8

A una solución en agitación de 170 mg (0,35 mmol) de (*RS*, *SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxiamida en 2 mL de acetonitrilo a TA se añadieron 0,5 mL oxicloruro de fósforo. La solución marrón oscuro se agitó durante 1 hora y entonces la temperatura se elevó hasta 50°C y se agitó durante la noche. Después de enfriarla hasta TA, se añadieron 0,5 mL de oxicloruro de fósforo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas bajo condiciones de reflujo. El disolvente se evaporó parcialmente y el aceite resultante se disolvió con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano 1:1) proporcionó 20 mg (12%) (*RS*, *SR*)-5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-carbonitrilo en forma de un sólido rojo claro, MS: 457 (MH^+).

Ejemplo 128

(*RS*,*SR*)-{5-[bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina

128.1

A una solución en agitación de 20,4 g (0,285 mol) de dimetilcianamida en 500 mL de MeOH a TA, se añadió 19,820 g (0,285 mol, 1 eq) de hidroxilamina y luego se añadieron

lentamente 52,82 mL (0,285 mol, 1 eq) de metilato sódico (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se filtró para excluir la sal, el MeOH se evaporó y la mezcla se diluyó con cloroformo. El precipitado se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad y proporcionó 29,4 g (95%) de 3-hidroxi-1,1-dimetil-guanidina en forma de un aceite naranja.

128.2

De forma análoga al ejemplo 81.1, a partir de fenil-tiol y éster de bromometiletilo se preparó fenilsulfanil-acetato de etilo en forma de un aceite incoloro, MS: 197 (MH^+).

128.3

A una suspensión en agitación de 14 g (0,129 mol, 1,4 eq) de 3-hidroxi-1,1-dimetil- guanidina en 300 mL THF seco a 0°C se añadieron porción a porción 6,191 g (0,155 mol, 1,2 eq) de NaH (60% en aceite). La pesada suspensión resultante se agitó a TA durante 1 hora 30 minutos. Luego, se añadieron lentamente 28,126 g (0,129 mol) fenilsulfanil-acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y luego a 65°C durante 1 hora. La reacción concluyó por la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/heptano, 1:9 a 1:2) proporcionó 19,370 g (64%) dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina en forma de un aceite incoloro, MS: 236 (MH^+).

128.4

De forma análoga al ejemplo 81,3, a partir de dimetil-(5-fenilsulfanilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-amina y *m*CPBA se preparó (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina en forma de un sólido blanco, MS: 268 (MH^+).

128.5

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de (5-bencenosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-dimetil-amina y 2-ciclohexen-1-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclohexanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, sólido marrón claro, MS: 364 (MNH_4^+).

128.6

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclohexanona y N-fluorobencenosulfonimida se preparó (*RR,SS*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un aceite incoloro, MS:382 (MH^+) y (*RS,SR*)- 3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona en forma de un aceite incoloro, MS: 382 (MH^+).

128.7

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de (*RS,SR*)-3-[bencenosulfonil-(3-dimetilamino-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fluoro-metil]-ciclohexanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-{5-[bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-metil]-

[1,2,4]oxadiazol-3-il}-dimetil-amina en forma de un sólido amarillo claro, MS: 489 (MH^+).

Ejemplo 129

(*RS,SR*)-4-[({5-[-bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-benzoato de metilo

129.1

De forma análoga al ejemplo 89.7, a partir de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona (ejemplo 89.6) y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoindol-1,3-diona en forma de un polvos de color amarillo claro, MS: 608 (MNH_4^+).

129.2

A una suspensión de 420 mg (0,7 mmol) de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona en 50 mL EtOH a TA, se añadieron 0,1 mL (2,1 mmol, 3 eq) de hidracina. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas 30 minutos. Después que se enfriara, la reacción concluyó con una solución de HCl 1M, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) proporcionó 210 mg (64%) de (*RS,SR*)-C-{5-

[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en forma de polvos de color marrón claro, MS: 461 (MH^+).

129.3

A una solución en agitación de 50 mg (0,1 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 5 mL de MeOH a 0°C se añadieron 19 mg (0,1 mmol, 1 eq) de metil 4-formilbenzoato, 7 mg (0,1 mmol, 1eq) cianoborohidruro de sodio y una gota de acetato. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego la temperatura se elevó a TA y la reacción se paró con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 1:1) proporcionó 30 mg (45%) de (*RS,SR*)-4-[({5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-benzoato de metilo en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 609 (MH^+).

Ejemplo 130

(*RS,SR*)-3-[({5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-benzoato de metilo

De forma análoga al ejemplo 129.3, a partir de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina y metil-3-durantemilbenzoato se preparó (*RS,SR*)-3-[({5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-benzoato de metilo en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 609 (MH^+).

Ejemplo 131

(*RS,SR*)-{4-[({5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-fenil}-metanol

A una solución en agitación de 27 mg (0,04 mmol) de (*RS,SR*)-4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-benzoato de metilo (ejemplo 129,3) en 2 mL de THF a 0°C, se añadieron 40 µl (0,04 mmol, 1 eq) de hidruro alumínico de litio (1M solución en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a TA durante 30 minutos. La reacción concluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y el producto crudo se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 2:8) proporcionó 12 mg (48%) de (*RS,SR*)-{4-[({5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-amino)-metil]-fenil}-metanol en forma de unos polvos de color amarillo claro, MS: 581 (MH^+).

Ejemplo 132

(*RS*,*SR*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

132.1

A una suspensión en agitación de 2,5 g (0,010 mol) de hidrobromuro 2-bromometil-piridina en 10 mL de CH_3CN a TA, se añadió 1,78 mL (0,0105 mol, 1,05 eq.) de base de Hunig. Después de la disolución completa de la sal, 1,62 g (0,010 mol, 1 eq.) de bencenosulfonato de sodio y se añadieron 0,52 g (0,002 mol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 48 horas, y luego la reacción concluyó por adición de agua, y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se secaron al vacío para proporcionar 1,86 g (80%) de 2-bencenosulfonilmetil-piridina.

132.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-piridina y ciclopenten-2-ona se preparó 3-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros.

132.3

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RR*, *SS*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol y (*RS*, *SR*)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido blanco, MS: 423 (MH^+).

Ejemplo 133

(*RS,SR*)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida

133.1

De forma análoga al ejemplo 129.2, a partir de (*RS,SR*)-2-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-isoendol-1,3-diona (ejemplo 129,1) y hidracina se preparó (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en forma de polvos de color marrón claro, MS: 461 (MH^+).

133.2

A una solución en agitación de 46 mg (0,1 mmol) de (*RS,SR*)-C-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-metilamina en 3mL CH_2Cl_2 a TA, se añadió 10 µl (0,1 mmol, 1 eq) de trifluoroacetato y 80 µl de piridina (1 mmol, 10 eq). Se continuó agitando toda la noche, y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. La cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 6:4) proporcionó 6 mg (12%) de (*RS,SR*)-N-{5-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de polvos de color amarillo claro, MS: 557 (MH^+).

Ejemplo 134

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

134.1

A partir de N-hidroxi-benzamidina y cloruro de cloroacetilo [descrito en Heterocycles, 26(1), 163-73, 1987] se preparó 5-clorometil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol.

134.2

A una solución en agitación de 525 mg (2,7 mmol) de 5-clorometil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol en acetonitrilo a TA, 465 mg (2,8 mmol, 1,05 eq) de bencenosulfinato de sodio y se añadieron 143 mg (0,5 mmol, 0,2 eq) de 18-crown-6. Se continuó mezclando toda la noche, y se añadieron 50 mg (0,3 mmol, 0,12 eq) adicionales de bencenosulfinato de sodio y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora más. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se puso en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 8:2) proporcionó 622 mg (77%) de 5-bencenosulfonilmetil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol en forma de un sólido blanco, MS: 301 (MH^+).

134.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 5-bencenosulfonilmetil-3-fenil-[1,2,4]oxadiazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona cómo una mezcla racémica de diastereoisómeros, sólido blanco, MS: 400

(MNH_4^+).

134.4

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-[bencenosulfonil-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y N-fluorobencensulfonimida se preparó 3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona en forma de un aceite viscoso blanco apagado MS: 401 (MH^+).

134.5

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol en forma de un sólido marrón, MS: 508 (MH^+).

Ejemplo 135

***(RS,SR)*-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo**

135.1

17,140 g (0,123 mol) de clorhidrato de aminoacetato de etilo y 15,175 g (0,123 mol, 1 eq) de clorhidrato de acetimidato de etilo se agitaron en solución en 300 mL agua fría helada. Se añadieron 200 mL de dietiléter y luego 16,97 g (0,123 mol, 1 eq) K_2CO_3. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad para pro-

porcionar 15,229 g (72%) de (1-etoxi-etilideneamino)-acetato de etilo en forma de un aceite amarillo claro.

135.2

A una suspensión en agitación de 3,222 g (36 mmol, 1,05 eq) de etóxido de potasio en 30mL de dietiléter y 5mL de EtOH a 0°C, se añadió lentamente una solución de 3,849 g (52 mmol, 1,5 eq) de formato de etilo y 6 g (35 mmol) (1-etoxi-etilideneamino)-acetato de etilo en 30 mL dietiléter y 5 mL EtOH. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C. Después de la adición de 40 mL dietiléter, la mezcla de reacción se agitó a TA duranrte la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con dietil éter y se secó al vacío para proporcionar 5 g (60%) de 2-etoxicarbonil-2-(1-etoxi-etilideneamino)-etenolato de potasio en forma de un sólido naranja.

135.3

5 g (25 mmol) de 2-etoxicarbonil-2-(1-etoxi-etilideneamino)-etenolato de potasio se disolvió completamente en 15 mL de acetato a TA, y luego la solución se calentó a 110°C durante toda la noche. Después de enfriarse, se añadieron 100 mL de EtOAc y la solución se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Una cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/EtOAc 1:2) proporcionó 1,74 g (45%) de 2-metil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, MS: 156 (MH^+).

135.4

A una solución en agitación de 1,74 g (11 mmol) de 2-

metil-oxazol-4-carboxilato de etilo en 15 mL de tetracloro-metano a TA, se añadieron 2,994 g (17 mmol, 1,5 eq) N-bromosuccinimida y 50 mg (0,2 mmol, 0,02 eq) peróxido de benzoílo. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo toda la noche.. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 y solución de $Na_2S_2O_3$. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 265 mg (10%) de 2-bromometil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, MS: 235 (MH^+).

135.5

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-bromometil-oxazol-4-carboxilato de etilo y benzosulfinato se preparó 2-bencenosulfonilmetil-oxazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco, MS: 296 (MH^+).

135.6

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-oxazol-4-carboxilato de etilo y ciclo-penten-2-ona se preparó 2-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racémica de diastereoisómeros, en forma de un aceite amarillo, MS: 364 (MH^+).

135.7

De forma análoga al ejemplo 74,5, a partir de 2-[bencenosulfonil-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo y N-fluorobencensulfonimida se preparó 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de una mezcla racé-

mica de diastereómeros, en forma de un aceite blanco, MS: 382 (MH^+).

135.8

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-oxo-ciclopentil)-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-fluoro-metil]-oxazol-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite marrón, MS: 489 (MH^+).

Ejemplo 136

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol

136.1

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-(bromometil)-1,3-benzotiazol y bencenosulfinato de sodio se preparó 2-bencenosulfonilmetil-benzotiazol en forma de un sólido cristalino naranja, MS: 290 (MH^+).

136.2

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-benzotiazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, en forma de unos polvos blancos, MS: 372 (MH^+).

136.3

De forma análoga al ejemplo 74.5, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-metil)-ciclopentanona y N-fluorobencensulfonimida se preparó 3-(bencenosulfonil-

benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, en forma de una espuma amarilla, MS: 390 (MH^+).

136.4

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó 2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol en forma de una mezcla racémica de diastereómeros, aceite marrón, MS: 497 (MH^+).

Ejemplo 137

(*RS,SR*)-2-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

137.1

De forma análoga al ejemplo 135.4, a partir de trimetiloxazol se preparó 2-bromometil-4,5-dimetil-oxazol, en forma de un aceite marrón, MS: 190 (MH^+).

137.2

De forma análoga al ejemplo 134.2, a partir de 2-bromometil-4,5-dimetil-oxazol y benzosulfinato de sodio se preparó 2-bencenosulfonilmetil-4,5-dimetil-oxazol, en forma de un aceite amarillo claro, MS: 364 (MH^+).

137.3

De forma análoga al ejemplo 74.4, a partir de 2-bencenosulfonilmetil-4,5-dimetil-oxazol y ciclopenten-2-ona se preparó 3-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-ciclopentanona en forma de una mezcla racémica de

diastereómeros, aceite amarillo claro, MS: 334 (MH^+).

137.4

De forma análoga al ejemplo 19.3, a partir de 3-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-ciclopentanona y clorhidrato de (4-cloro-fenil)-hidracina se preparó (*RS*, *SR*)-2-[bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metil]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[*b*]indol, en forma de un aceite amarillo claro, MS: 441 (MH^+).

Ejemplos

Ejemplo A

Comprimidos recubiertos que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaborados de forma convencional:

Ingredientes	*Por comprimido*	
Kernel:		
Compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estereato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso Kernel)	120,0 mg	350,0 mg
Cubierta:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el principio activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estereato de magnesio y se comprime para obtener kernels de 120 o 350 mg respectivamente. Los kernels se laquean con una solución acuosa / suspensión de la cubierta mencionada anteriormente.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaborados de forma convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes y se mezclan y se llenan cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s.p pH= 5,0
Agua para soluciones inyectables	c.s.p 1,0 ml

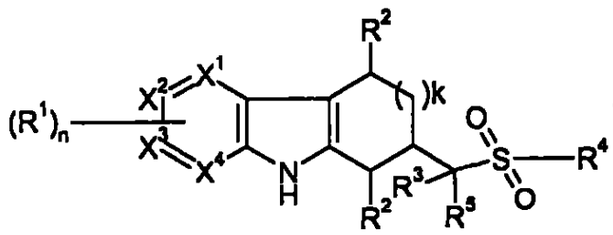
El principio activo se disuelve en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua.

La solución se filtró, se rellenaron los viales usando el excedente apropiado y se esterilizaron.

271

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccionado del grupo que contiene halógeno, -CN, $-NO_2$, $-SO_2Me$, alquilo inferior, trifluorometoxilo, $-OR^{11}$, piperidinilo, pirrolidinilo, y $-N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independentemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, siempre que no más de dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 sean nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

R^2 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

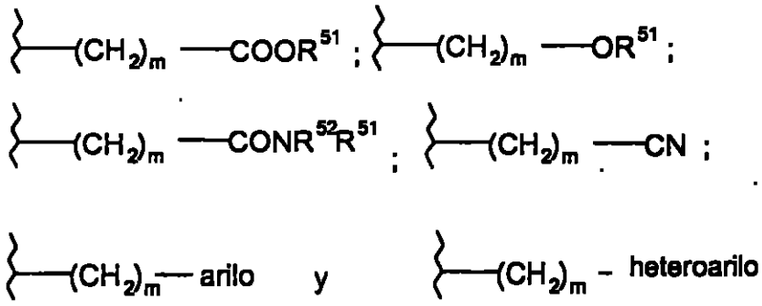
R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente de cada uno son

276

272

hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinilo o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado del grupo que contiene



dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que contiene H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alquenilo inferior y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, CF_3, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independientemente seleccionado del grupo que contiene alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, $C(O)CF_3$, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-

277

heteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -$COOR^{57}$, y -CH_2OR^{57}, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

o R^{53} es arilo que puede opcionalmente ser sustituido con benciloxilo, carboxilo, carbonilo de alcoxilo inferior, alquilo inferior de hidroxilo, halógeno, carbamoilo, carbamoilo de alquilo inferior, carbamoilo de dialquilo inferior,

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales aceptables farmacéuticamente y/o ésteres aceptables farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

n es un número entero seleccionado de 0 a 3;

R^1 es independientemente seleccinado del grupo que contiene halógeno, -CN, -NO_2, -SO_2Me, alquilo inferior, trifluorometoxilo, -OR^{11}, y -$N(R^{11})(R^{11})$, en donde R^{11} es independentemente seleccionado de alquilo inferior y H,

X^1, X^2, X^3, y X^4 son independientemente seleccionados de nitrógeno y carbono, considerando que no más de dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 pueden ser nitrógeno a la vez, y cuando dos de X^1, X^2, X^3, y X^4 son nitrógeno, n es 0, 1, o 2;

k es un número entero de 0 a 1;

274

R^3 es H;

R^3 es H, alquilo, o halógeno;

R^4 es arilo, heteroarilo, alquilarilo o alquilheteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con desde uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, o R^4 es alquilo;

R^5 es seleccionado de grupo que contiene

$\}-(CH_2)_m-COOR^{51}$; $\}-(CH_2)_m-OR^{51}$;

$\}-(CH_2)_m-CONR^{52}R^{51}$; $\}-(CH_2)_m-CN$;

$\}-(CH_2)_m-$ arilo y $\}-(CH_2)_m-$ heteroarilo;

dicho arilo y heteroarilo siendo opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que contiene H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, alilo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más de alquilo inferior, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H;

R^{52} es alquilo inferior o -H;

R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es

independientemente seleccionado del grupo que contiene, alquilo, -H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} se selecciona del grupo que contiene H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo son opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, -$COOR^{57}$, y -CH_2OR^{57}, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} tomado junto con el átomo al que están unidos formando un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2;

v es un número entero seleccionado de 0 a 4;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde cada X^1, X^2, X^3, y X^4 es carbono.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde X^1 es nitrógeno y cada X^2, X^3, y X^4 es carbono.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 1, X^2 es carbono y R^1 está directamente unido al carbono X^2.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es seleccionado del grupo que contiene halógeno, ciano, nitro, SO_2Me, alquilo inferior, $N(Me)_2$ y piperidinilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en

276

donde R^1 es halógeno.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 es Cl.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 2.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde cada R^1 es halogen.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X^2 es carbono, y uno de los grupos R^1 esta directamente unido al carbono X^2.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde k es 0.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^3 es H, halógeno o metilo.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^3 es F o metilo.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^4 es arilo o heteroarilo, todos siendo opcionalmente sustituídos con uno a cinco sustituentes independientemente seleccionados a partir del grupo que contiene halógeno, alquilo, $-OR^{41}$, alquinilo inferior, y $NR^{42}R^{43}$, en donde R^{41} es alquilo inferior o -H, R^{42} y R^{43} independientemente de cada uno son hidrógeno o alquilo, o $NR^{42}R^{43}$ es piperidinil o pirrolidinilo, o R^4 es alquilo inferior

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R^4 es seleccionado a partir del grupo que contiene naftilo, piridinilo, metilo, fenilo

280

277

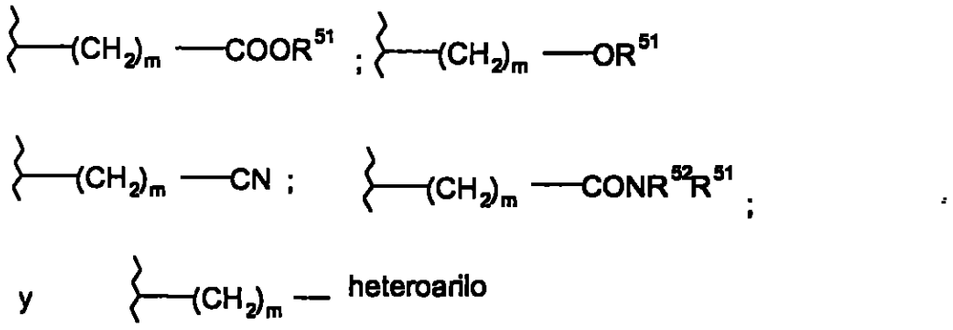
o fenilo mono o di-sustituído, en donde los sustituyentes del fenilo son halógeno, N(alquilo inferior)$_2$ o OR^{41}, y en donde R^{41} se define cómo en la reivindicación 1.

17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^4 es fenilo, o fenilo mono o di-sustituído, en donde uno o más sustituyentes son halógeno.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^4 es fenilo, 4-clorofenilo, 3-fluorofenilo, o 3,4-difluorofenilo.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^4 es fenilo, 3-bromofenilo o 3-dimetilaminofenilo.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es seleccionado a partir de un grupo que contiene



dicho heteroarilo puede ser opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes seleccionados independentemiente del grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$, en donde

R^{51} es seleccionado del grupo consistente en H, alqui-

281

278

lo, y alquilarilo, dicho alquilarilo siendo opcionalmente sustituido en una o más posiciones con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, $-COOR^{54}$, y $-CH_2OR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H; R^{52} es alquilo inferior o -H; R^{53} es H, alquilo, cicloalquilo, $-COOR^{55}$, $-N(R^{55})(R^{56})$, $-CH_2OH$, -CN, $-CONH_2$, $-CH_2OR^{55}$ o $-CONR^{55}R^{56}$, en donde R^{55} es independentemiente seleccionado de un grupo consistente en alquilo ,-H, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, o -C(O)-heteroarilo, y R^{56} es seleccionado del grupo consistente en H, alquilo, -C(O)-arilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, y en donde dicho arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquil-heteroarilo son opcionalmente sustituídos en una o más posiciones con uno o más de alquilo, -CN, halógeno, $-COOR^{57}$, y $-CH_2OR^{57}$, en donde R^{57} es alquilo inferior o -H, o R^{55} y R^{56} juntos con el átomo al que están unidos forman un anillo;

m es un número entero seleccionado de 0 a 2; y

v es un número entero seleccionado de 0 a 4.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde **m** es 0.

22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 19 o 21, en donde R^5 es seleccionado del grupo consistente en

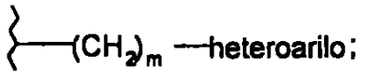
$$\}\!\!-(CH_2)_m-COOR^{51} \; ; \; \}\!\!-(CH_2)_m-OR^{51}$$

$$\}\!\!-(CH_2)_m-CN \; ; \text{ y } \}\!\!-(CH_2)_m-CONR^{52}R^{51} \; ;$$

282

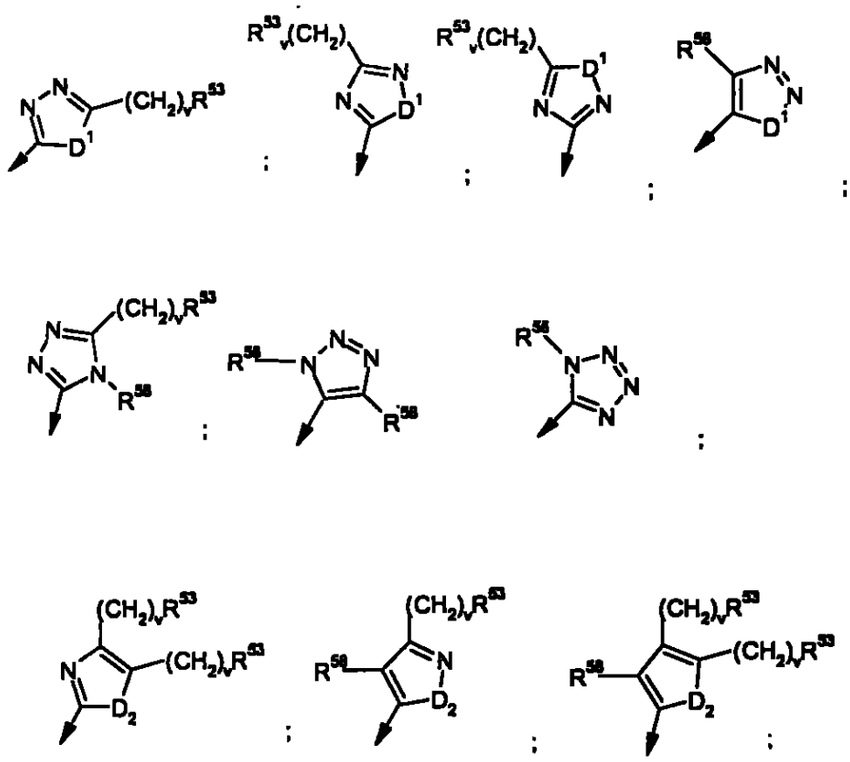
en donde R^{51} es seleccionado a partir del grupo que contiene H, alquilo, alilo, alquilarilo opcionalmente mono- o di- sustituido con uno o más alquilos inferiores, -CN, halógeno, o $-COOR^{54}$, en donde R^{54} es alquilo o -H; y R^{52} es alquilo inferior o H y, en donde m es definida como en la reivindicación 1.

23. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 20 o 21, en donde R^5 es seleccionado a partir del grupo que contiene



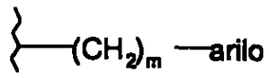
dicho heteroarilo siendo opcionalmente sustituído en una o más posiciones con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un grupo consistente en H, halógeno, alquilo inferior y $(CH_2)_vR^{53}$ y, en donde m, v y R^{53} estan definidos como en la reivindicación 1.

24. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho heteroarilo es seleccionado a partir del grupo consistente en

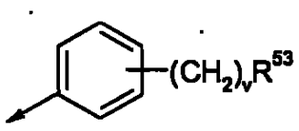


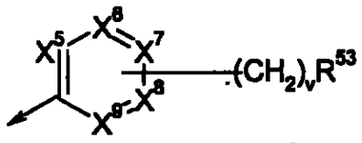
en donde **v** y R^{53} son definidos cómo en la reivindicación 19, R^{58} es independientemente seleccionado de H, halógeno y alquilo inferior, D^1 es O o S, y D^2 es O, S, o NR^{58}, y en donde, cuando dicho compuesto contiene dos grupos $(CH_2)_vR^{53}$, dichos grupos pueden estar opcionalmente unidos junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo.

25. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es seleccionado a partir del grupo que contiene



en donde arilo es seleccionado a partir del grupo que contiene:





en donde R^{53} es descrito cómo en la reivindicación 1, y en donde X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 son seleccionados de carbono y nitrógeno con la condición que no más de dos de X^5, X^6, X^7, X^8 y X^9 pueden ser N al mismo tiempo, y en donde m y v son definidos cómo en la reivindicación 1.

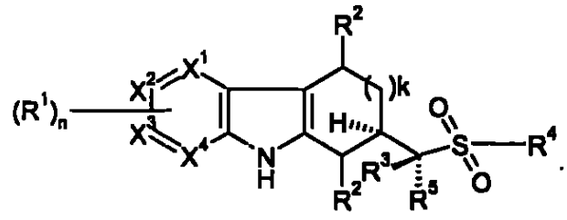
26. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 25, en donde m es 0.

27. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R^5 es un heteroarilo seleccionado a partir del grupo consistente en oxadiazolilo, oxazolilo y benzotiazolilo, el cual es opcionalmente sustituído con alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o fenilo, el cual es opcionalmente sustituído con carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carbamoilo o di (alquilo inferior) carbamoilo.

28. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^5 es 5-metil-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzoato de metil)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(ácido-4-benzoico)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-benzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 5-(4-dimetilbenzamida)-(1,3,4)oxadiazol-2-ilo, 4-(carboxilato de metil)-oxazo-2-ilo o benzotiazol-2-ilo.

282

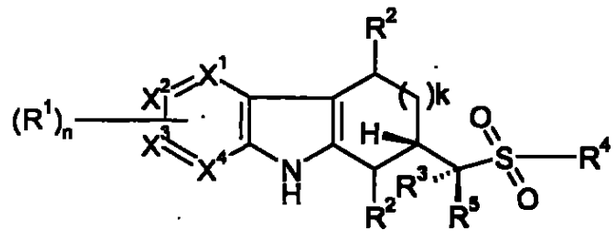
29. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 28, caracterizados por la fórmula (Ia)



(Ia)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo estan definidos en las reivindicaciones 1 a 28.

30. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizados por la fórmula (Ib)



(Ib)

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, k, X^1, X^2, X^3 y X^4 son cómo se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

31. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, seleccionados a partir del grupo que contiene

Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

Bencenosulfonil-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

286

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-nitro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-propionato de metilo

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metanosulfonil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(8-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-fluoro-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(2-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-b]indol-7-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(5-cloro-1,2,3,8-tetrahidro-4,8-diaza-ciclopenta[a]inden-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-1-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(naftalen-2-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-

il)-2-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(tolueno-3-sulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(3-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(2-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(2-metoxi-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-(4-fluoro-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(3-Cloro-bencenosulfonil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(4-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-metoxi-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de meti-

lo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(piridina-2-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(piridina-3-sulfonil)-acetato de metilo;

(*RS*,*SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-2-(piridina-2-sulfonil)-propionato de metilo;

ácido (*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propiónico;

ácido (*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-acético;

(*RS*,*SR*)-2-(1-Bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionitrilo;

(*RS*,*SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetonitrilo;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS*,*SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-

dro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-N-bencil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(4-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-N-(4-bromo-bencil)-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3,5-difluoro-bencil)-2-fluoro-N-

288

metil-acetamida;

(*RS,SR*)-4-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;

(*RS,SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(2-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-N-Alil-2-bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-N-(3-ciano-bencil)-2-fluoro-N-metil-acetamida;

Ácido (*RS,SR*)-3-({[2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-acetilo]-metil-amino}-metil)-benzoico;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-(3-hidroximetil-bencil)-N-metil-acetamida;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxa-

292

diazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[1-Bencenosulfonil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-fluoro-[1,3,4]oxadiazol-2-il-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de metilo;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metanol;

Ácido (*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico;

(*RS,SR*)-5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilamida;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-7-Cloro-2-[(3-cloro-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-2-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-isoindol-1,3-diona;

(*RS,SR*)-C-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-metilamina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dimetil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS,SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahi-

dro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-dietil-amina;

(*RS,SR*)-2-(Bencenosulfonil-benzooxazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-acetamida;

(*RS,SR*)-N-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxa-diazol-3-ilmetilo}-benzamida;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-metanosulfonil-acetato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-2-(6-Dimetilamino-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-metanosulfonil-propionato de metilo;

y sales farmacéuticamente-aceptables y/o los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

32. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, seleccionado del grupo consistente en

(*RS,SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS,SR*)-Bencenosulfonil-(6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-Bencenosulfonil-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-Bencenosulfonil-(7-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-(3-Cloro-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-fluoro-(3-fluoro-bencenosulfonil)-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-fluoro-acetato de metilo;

(*RS*, *SR*)-2-(6-Cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-il)-2-fluoro-2-(3-fluoro-bencenosulfonil)-N,N-dimetil-acetamida;

(*RS*, *SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(S)-2-[(R)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(R)-2-[(S)-Bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

293

(*RS*, *SR*)-2-[Bencenosulfonil-(5-ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*, *SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-dimetil-amina;

(*RS*, *SR*)-2-[Bencenosulfonil-fluoro-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(*RS*, *SR*)-{5-[Bencenosulfonil-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente-aceptables de los mismos.

33. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación 1 a 30, seleccionados del grupo consistente en

(3-bromo-Bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-acetato de metilo;

(RS,SR)-2-(3-bromo-bencenosulfonil)-2-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-propionato de metilo;

(RS,SR)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonil)-propionato de metilo;

(RS,SR) 2-[1-(3-bromo-bencenosulfonil)-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-

297

ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) 2-[(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanosulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etinil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[5-(4-benciloxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-7-cloro-2-[(3-etil-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

ácido (RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR) (4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-fenil)-metanol;

(RS,SR) 2-(bencenosulfonil-fluoro-[5-(4-iodo-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-metilo}-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

298

Ácido (RS,SR) 4-{5-[(bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

Ácido (RS,SR) 4-{5-[bencenosulfonilo-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetilo}-benzoico;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N-metil-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-fluoro-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-N-{2-[-bencenosulfonilo-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-ilo}-N-metil-amina;

2-[bencenosulfonil-fluoro-(5-trifluorometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-(1-bencenosulfonil-2-metoxi-1-metil-etil)-7-

cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

(RS SR)-2-bencenosulfonil-2-(-6-cloro-2 3 4 9-tetrandro-1H-carbazol-2-il)-2-fluoro-N-metil-N-(3-metil-but-2-enil)-acetamida

(RS SR)-5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]-oxadiazol-3-carbonitrilo

(RS SR)-{5-[-bencenosulfonil-(-6-cloro-2 3 4 9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]oxadiazol-3-ilo}-dimetil-amina

(RS SR)-4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]-oxadiazol-3-ilmetilo)-amino)-metilo]-benzoato de metilo

(RS SR)-3-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-benzoato de metilo

(RS SR)-{4-[({5-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]-oxadiazol-3-ilmetilo}-amino)-metilo]-fenilo}-metanol

(RS SR)-2-(bencenosulfonil-piridin-2-il-metil)-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

(RS SR)-N-{5-[(S)-bencenosulfonil-((R)-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1 2 4]o adiazol-3-ilmetilo}-2 2 2-trifluoro-acetamida

2-[bencenosulfonil-fluoro-(3-fenil-[1 2 4]oxadiazol-5-il)-metilo]-7-cloro-1 2 3 4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol

(RS SR)-2-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1 2 3 4-tetra-

hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente acceptables de los mismos.

34. Compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación de 1 a 30, seleccionados del grupo consistente en

(RS,SR)-2-[(3-bromo-bencenosulfonil)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metilo]-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

(RS,SR) {3-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]-indol-2-il)-fluoro-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanesulfonilo]-fenilo}-dimetil-amina;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoato de metilo;

Ácido (RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzoico;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-benzamida;

(RS,SR) 4-{5-[(3-bromo-bencenosulfonil)-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo}-N,N-dimetil-benzamida;

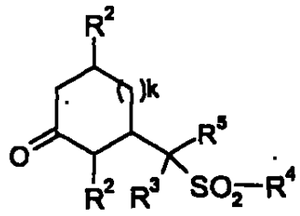
301

(RS,SR)-2-[-bencenosulfonil-(-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-fluoro-metilo]-oxazol-4-carboxilato de metilo;

2-(bencenosulfonil-benzotiazol-2-il-fluoro-metil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol;

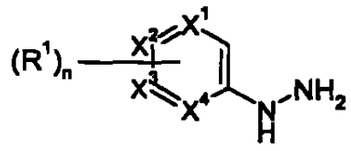
y sales farmacéuticamente-aceptable y/o ésteres farmacéuticamente-aceptable de los mismos.

35. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, el proceso comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula (II)



II

en donde R^2, R^3, R^4, R^5, y k tienen el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, con un compuesto de fórmula III



III

en donde R^1, n, X^1, X^2, X^3, y X^4 tienen el significado dado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, y opcionalmente transformando el compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable y/o un éster farmacéuticamente aceptable.

299

36. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 cuando se elabora por un proceso acorde con la reivindicación 35.

37. Composiciones farmacéuticas conteniendo un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

38. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para uso cómo una sustancia terapéutica activa.

39. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXRα y/o LXRβ, el método comprende la administración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 a un ser humano o animal.

40. El método de la reivindicación 39, en donde dicha enfermedad es seleccionada a partir del grupo que consiste en niveles incrementados de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL y/o alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleroticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias incluyendo colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como enfermedad de Alzheimer o función cognitiva deteriorada/mejorable.

41. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas

303

LXRα y/o LXRβ.

42. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agoniastas LXRα y/o LXRβ.

43. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de aterosclerosis, niveles incrementados de lípidos y colesterol, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y/o enfermedades inflamatorias.

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CONTRATO DE CESIÓN DE INVENCIÓN

Legalización de un contrato de cesión de la invención "TETRAHIDROCARBAZOLES Y DERIVADOS" a F. HOFFMANN – LA ROCHE AG, documento escrito en inglés.

(firmas: varias)

Certificado Notarial y Apostilla de la CANCILLERÍA DE ESTADO DEL CANTÓN DE BASILEA-CIUDAD (F. HOFFMANN – LA ROCHE AG), documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Basilea, Suiza
este día 7 de febrero de 2005
(firma: Dr. Peter Kuster)
Abogado y Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 2 días del mes de septiembre de 2006.

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

--0--

AUTENTICACIÓN OFICIAL

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. **País: Suiza**

   Este documento público

2. **está firmado por el Dr. (en derecho) P. Kuster**

3. **en su calidad de Notario Público**

4. **se halla provisto con sello/timbre del notario en Basilea**

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

302

Certificado

5. en Basilea 6. el 8 de febrero de 2005

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el número 1698 / 2348

9. Sello/timbre 10. Firma

(fdo.) Ruedi Eggs

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DOCUMENTO DEL EXTERIOR
CUYA FIRMA APARECE EN EL
LEGALIZADA

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

--0--

Colombia Caso 22232

Declaración

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 SEP -1
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Yo, el, suscrito Notario público de Basilea/Suiza, por este medio declaro que la copia adjunta titulada ' Cesión ' es una copia auténtica del documento original que me ha sido presentado por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este 07-02-2005 (séptimo día de febrero de dos mil cinco)

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

306

307

(fdo.) Dr. Peter Kuster, Notario, con aposición de su sello oficial redondo en altorrelieve

Dr. Peter Kuster, Abogado y Notario, Peterskirchplatz 12, Apartado Aéreo CH-4001 Basilea

Registrado en el protocolo de 2005 bajo el número 24

--0--

Caso 22232

Cesión

NOSOTROS, los suscritos

Henrietta Dehmlow, química, una ciudadana alemana

Ritterstrasse 85, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Bernd Kuhn, químico, un ciudadano alemán

Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Suiza

Raffaello Mascladri, químico, un ciudadano suizo

Klybeckstrasse 228, CH-4057 Basilea, Suiza

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

307

304

Narendra Panday, química, una ciudadana francesa

Muellheimerstrasse 55, CH-4057 Basilea, Suiza

Hasane Ratni, química, una ciudadana francesa

4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim, Francia

Matthew Blake Wright, biólogo, un ciudadano norteamericano

Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basilea, Suiza

CEDENTES, declaramos por este medio que somos los inventores conjuntos de la invención titulada:

Tetrahidrocarbazoles y Derivados

para la cual la primera solicitud fue radicada como sigue:

País	Fecha de radicación	Número de serial
Europa	26.03.2004	04101252.7

y que, a cambio de una retribución buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado todos los derechos y título sobre y de dicha invención y de dicha(s) solicitud(es) en todos los países del mundo a la CESIONARIA:

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

308

304

F. Hoffmann-La Roche AG

Grenzacherstrasse 124,

CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos de América, Venezuela.

En virtud de esta cesión, dicha CESIONARIA tiene pleno derecho de solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios propósitos y cuenta PATENTE DE PRIVILEGIO en todo el mundo, especialmente en los países mencionados más arriba, y para reivindicar por ello el derecho de prioridad de la(s) primera(s) solicitudes radicada(s) en los países mencionados más arriba de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Véanse las firmas al respaldo

GERHARD [illegible]
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

304

306

Firmada en Basilea, Suiza

el 16 de diciembre de 2004

(fdo.) ilegible	Henrietta Dehmlow
(fdo.) ilegible	Bernd Kuhn
(fdo.) ilegible	Raffaello Mascladri
(fdo.) ilegible	Narendra Panday
(fdo.) ilegible	Hasane Ratni
(fdo.) ilegible	Matthew Blake Wright

Legalización

Certificamos por este medio que la firma de los mencionados más arriba

Henrietta **Dehmlow**, Bernd **Kuhn**, Raffaello **Mascladri**,

Narendra **Panday**, Hasane **Ratni**,

todos químicos

Matthew Blake **Wright**, biólogo

al servicio de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza, 3 de febrero de 2005

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

310

307

No. 1'979

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

(fdo.) *Fischer*

Heidi Fischer

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

311

3084

Colombia

Case 22232

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, 07-02-2005 (seventh day of February two thousand five)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2005 No. 24

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)
This official document
2. is signed by Dr. P. Kuster
3. in his/her function as Notary
4. and certified by the seal of the Canton
Certified
5. in Basel (Bâle) 6. on 8. Feb. 2005
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. No. 198/2149
9. Seal/stamp:
10. Signature: Ruedi Egge

STATE CHANCERY BASEL CITY

30

309

Assignment

I/WE, the undersigned

Henrietta Dehmlow, chemist, a German citizen
Ritterstrasse 85, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
~~Aeussere Baselstrasse 51, CH-4125 Riehen, Switzerland~~ Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Switzerland

Raffaello Mascladri, chemist, a Swiss citizen
Klybeckstrasse 228, CH-4057 Basel, Switzerland

Narendra Panday, chemist, a French citizen
~~Güterstrasse 213, CH-4053 Basel, Switzerland~~ Muellheimerstrasse 55, CH-4057 Basel, Switzerland

Hasane Ratni, chemist, a French citizen
4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim, France

Matthew Blake Wright, biologist, a US citizen
~~Peter-Rot-Strasse 76, CH-4058 Basel, Switzerland~~ Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

~~*Tetrahydrocarbazoles, 1,2,3,3a,4,8b-Hexahydro-cyclopenta[b]indoles and related Heterocycles~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	26.03.2004	04101252.7

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

* Tetrahydrocarbazoles and Derivatives

313

Signed at Basel, Switzerland

on December 16, 2004

Henrietta Dehmlow

Bernd Kuhn

Raffaello Masciadri

Narendra Panday

Hasane Ratni

Matthew Blake Wright

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Henrietta Dehmlow, Bernd Kuhn, Raffaello Masciadri,
Narendra Panday, Hasane Ratni,
all chemists

Matthew Blake Wright, biologist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland -3. Feb. 2005

No. 1'979

State Chancery of the
Canton of Basle-City

Heidi Fischer

STATE CHANCERY
BASLE-CITY

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089763- -00000-0000
Fec: 2006-09-07 16:31:56 Des: 2000 MUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVII
Exe: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 315
SUPERINTENDENCIA

310

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación 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]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

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 [ ]
- Representación 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 I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

311

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 315

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 89763
	Solicitud internacional	EP2005/002869
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1585
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado