



CSA220347

Organización y
Digitalización CSA Ltda**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIASUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIOSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08 - 55477

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL
FUSIONADO"51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 209/42 ; AG. K³¹/40431/402171. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AGDOMICILIO BASILEA, SUIZA74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.21572. BOGOTÁ, D.C. 30 MAY 2008

(FORMA P 10)

5.5



No. 08-055477-00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:10:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **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: **BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.**

Dirección: Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel; Gustav Bay-strasse 34, CH-4142 Muenchenstein; Hinterlindenweg 26a, CH 4153 Reinach BL y Albert-schweitzer-strasse 1, 79418 Schliengen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/069292

Fecha: 05/12/06

Publicación Internacional No. WO 2007/068621 A1

Fecha: 21/06/07

⑥

Título (54)

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/42

A61K 31/404; 31/402 A61P 27/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

15/12/05

(31) Número de Solicitud

05112210.9

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 40.066

Fecha: 20/05/08

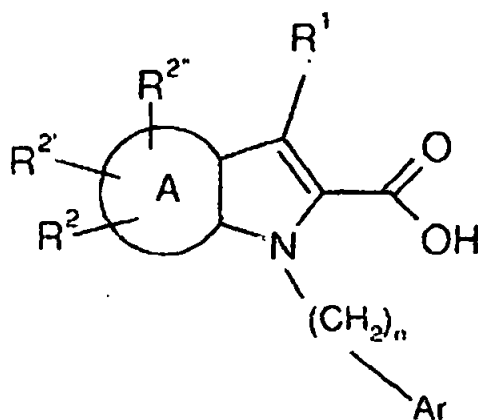
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documentos de cesión de los inventores
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujo)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055477 - -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 18:10:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 40.066
FECHA : MAYO 20 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574686	20/05/2008	13,600,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

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, conferido 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 público

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

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggen

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

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

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 ROCHE 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 Bogotá, 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 for our benefit.

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 *17th day of August 2008*
F. Hoffmann-La Roche AG

[Signature]
Fridolin Klausner
Holder of procuration

[Signature]
Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, quienes me conocen y de quienes 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).

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 August, two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

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

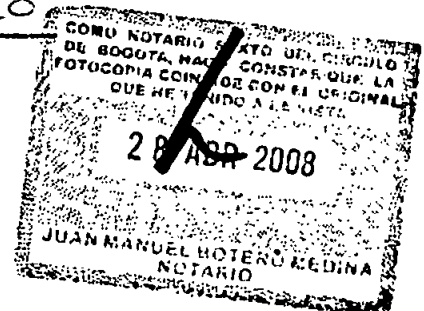
17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot.

No. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION

(Regulation of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. P. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gmbs

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Date)

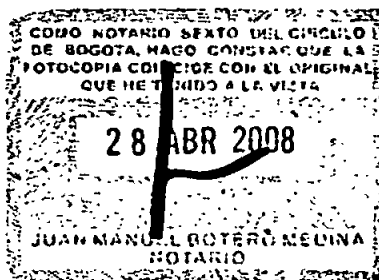
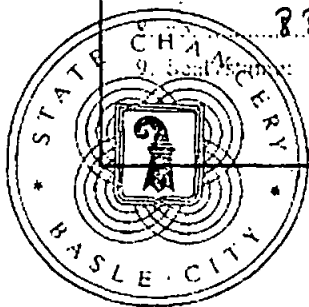
6. on

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

8835 / 11 776

9. Seal/Signature

10. Signature: [Signature]



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

**CALLE 72 No. 5 - 83 50. PISO
APARTADO AEREO 12304**

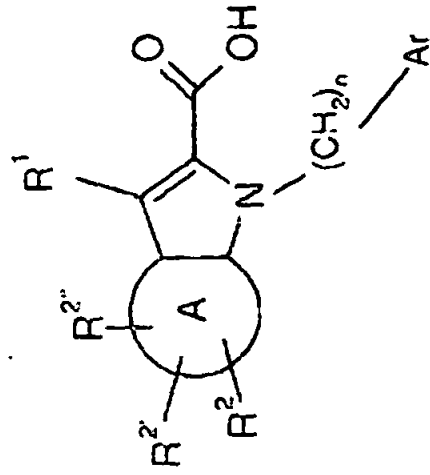
**TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA**

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2006/069292

ARTE FINAL (1)



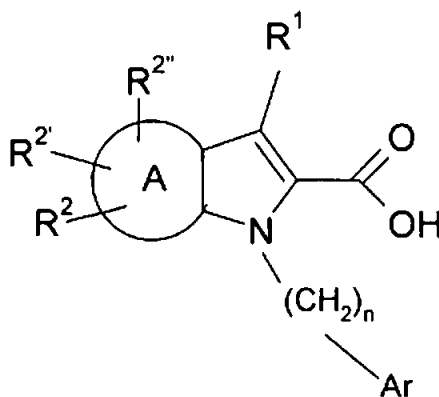
(1b).

(21) N° de solicitud:			(51) Int Cl:	C07D 209/42
(22) Fecha de solicitud:			(71) Solicitante(s)	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)
	05112210.9	15-12-05	EP	
				BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 15-07-08			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 21-06-07
	Fecha de presentación de la solicitud: 05-12-06			No publicación: WO 2007/068621 A1
	No. de solicitud PCT/EP2006/069292			
(54) Titulo: NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO				

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la que

A es un anillo bencénico o un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia

entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro, ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, heterocidil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocidilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C₁₋₆, o

R¹ es N(R')(R''), N(R')(R'')-alquilo C₁₋₆ o N(R')(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆, en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterocidil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterocidilcarbonilo opcionalmente sustituido; o

R¹ es R'-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆, R'-O-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆, R'-SO₂-N(R'')-alquilo C₁₋₆ o (R')(R'')N-SO₂-N(R''')-alquilo C₁₋₆, en los que R', R'' y R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocidilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterocidil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R², R² y R² con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxí, alcoxi C₁₋₆ o heteroalcoxi;

n es 1;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se definan de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxí, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

el término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-;

el término "heteroarilo" significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicyclicos no aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido", significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo y heteroalcoxi;

el término "resto aromático bicyclico" significa un resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados entre sí.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-05-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 209/42

(71) Solicitante(s)

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): BÄNNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*

(32)

Fecha

(33)

País

05112210.9

15-12-05

EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-07-08

(87)

Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 21-06-07

Fecha de presentación de la solicitud: 05-12-06

No. publicación: **WO 2007/068621 A1**

No. de solicitud **PCT/EP2006/069292**

(54) Título:

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-05-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 209/42

(71) Solicitante(s):

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): BANNER, David; HILPERT, Hans; KUHN, Bernd y MAUSER, Harald.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad (32)

Fecha (33)

País

05112210.9

15-12-05

EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15-07-08

(87) Publicación internacional:

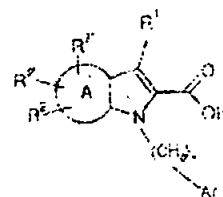
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha: 21-06-07

Fecha de presentación de la solicitud: 05-12-06

No. Publicación: WO 2007/068621 A1

No. de solicitud **PCT/EP2006/069292**



(Ib)

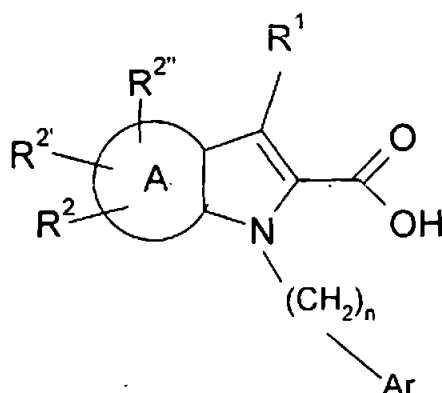
(4) Título.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

1. Compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la que

A es un anillo bencénico o un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro, ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-

disustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o heteroalcoxi;

n es 1;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se definan de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, carboxilo, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} ;

el término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-;

el término "heteroarilo" significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicíclicos no aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido", significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo y heteroalcoxi;

el término "resto aromático bicíclico" significa un resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados entre sí.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/069292

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D209/42 C07D401/06 C07D403/06 C07D407/06 C07D409/06
C07D413/06 C07D471/04 C07D493/04 C07D495/04 A61K31/404
A61K31/4025 A61K31/407 A61K31/437 A61P29/00

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)

C07D

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, BIOSIS, Dato BEILSTEIN, Dato WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	ARNAIZ D O ET AL: "Diseño, síntesis y actividad biológica in vitro de inhibidores del factor Xa basados en indol" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 9, Mayo 2000 (2000-05), páginas 957-961, XP004199051 ISSN: 0960-894X compuestos 17, 18a-18e, páginas 959-960	1, 12

☒ 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

13 de Marzo de 2007

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

28/03/2007

Nombre y dirección del correo de ISA/

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

Funcionario autorizado

SAHAGUN KRAUSE, H

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2006/069292

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documentos, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
	WO 97/19077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MEDERSKI WERNER [DE]; OSSWALD MATHIAS [DE]; DO) 29 Mayo 1997 (1997-05-29) Reivindicación 1 y páginas 2-3 ----- WO 2005/123673 A (BIOLIPOX AB [SE]; OLOFSSON KRISTOFER [SE]; SUNA EDGARS [LV]; PELCMAN B) 29 Diciembre 2005 (2005-12-29) reivindicación 1 y página 14 ----- WO 2006/125324 A (UNIV KINGSTON [CA]; CARTER MICHAEL D [CA]; HADDEN MARK [US]; WEAVER DO) 30 Noviembre 2006 (2006-11-30) compuesto 209 (página 109) ----- WO 97/08155 A (CIBA GEIGY AG [CH]; ACKLIN PIERRE [CH]; ALLGEIER HANS [DE]; AUBERSON y) 6 Marzo 1997 (1997-03-06) página 107, línea 21 ----- WO 00/46195 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FAULL ALAN WELLINGTON [GB]; KETTLE JASON [GB]) 10 Agosto 2000 (2000-08-10) reivindicación 1 y página 3, línea 29- página 4, línea 4 ----- SEMPRONI, "Formación de isómeros de fenilhidrazina en la reacción de Japp-klingemann" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 68, 1938, páginas 263-271, XP009080248 ISSN: 0016-5603 compuesto en la página 267 ----- FORBES, E.J.: "La oxidación de 3,4-dihidroxifenetilaminas" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1956, páginas 513-517, XP009080497 compuesto VII, página 515	

Forma PCT: ISA 210 (continuación de la segunda hoja) (Abril 2003)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/069292

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 97/19077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MEDERSKI WERNER [DE]; OSSWALD MATHIAS [DE], DO) 29 Mayo 1997 (1997-05-29) Reivindicación 1 y páginas 2-3	1, 11, 12
P, X	WO 2005/123673 A (BIOLIPOX AB [SE]; OLOFSSON KRISTOFER [SE]; SUNA EDGARS [LV], PELCMAN B) 29 Diciembre 2005 (2005-12-29) reivindicación 1 y página 14	1, 12
P, X	WO 2006/125324 A (UNIV KINGSTON [CA]; CARTER MICHAEL D [CA]; HADDEN MARK [US]; WEAVER DO) 30 Noviembre 2006 (2006-11-30) compuesto 209 (página 109)	1, 11
X	WO 97/08155 A (CIBA GEIGY AG [CH]; ACKLIN PIERRE [CH]; ALLGEIER HANS [DE]; AUBERSON y) 6 Marzo 1997 (1997-03-06) página 107, línea 21	1, 12
X	WO 00/46195 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FAULL ALAN WELLINGTON [GB]; KETTLE JASON [GB]) 10 Agosto 2000 (2000-08-10) reivindicación 1 y página 3, línea 29- página 4, línea 4	1, 12
X	SEMPRONI: "Formación de isómeros de fenilhidrazina en la reacción de Japp-klingemann" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 68, 1938, páginas 263-271, XP009080248 ISSN: 0016-5603 compuesto en la página 267	1, 11
X	FORBES, E.J.: "La oxidación de 3,4-dihidroxifenetilaminas" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1956, páginas 513-517, XP009080497 compuesto VIII, página 515	1, 12

Forma PCT: ISA 210 (continuación de la segunda hoja) (Abril 2005)

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.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la 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.

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla II,2

Reivindicaciones Nos. 1-12, 15-20 (parte)

La fase inicial de la búsqueda reveló un gran número de documentos relevantes al tópico de novedad. Se recuperaron tantos documentos que es imposible determinar las partes de la reivindicación 1 que pueden ser indicadas para definir la materia-objeto para la cual la protección puede ser pretendida legítimamente (Artículo 6 del PCT). Por estas razones, la búsqueda fue desarrollada teniendo en consideración el incumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de la reivindicación 1.

La búsqueda de la reivindicación 1 fue restringida a ácidos pirrol-2-carboxílicos bicíclicos condensados poseyendo un biciclo unido por medio de una unidad de metileno a la posición 1 del pirrol, compuestos soportados por muchos de los ejemplos en la descripción. También fueron buscadas las estructuras que corresponden a las fórmulas Ia y Ib en combinación con su uso (anti-inflamatorios).

La atención del solicitante está dirigida al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con las invenciones respecto de las cuales no se estableció un reporte de búsqueda internacional, no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (regla 66. 1(e) del PCT). El solicitante está advertido que la política de la EPO cuando actúa como Autoridad de Examen Preliminar Internacional es no llevar a cabo un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones son corregidas o no siguiendo el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento de capítulo II. Si la solicitud procede en la fase regional antes de la EPO, se le recuerda al solicitante que una búsqueda puede llevarse a cabo durante el examen antes de la EPO (ver directriz de la EPO C-VI, 8.5), debiéndose superar los problemas dirigidos a la declaración del artículo 17(2).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/069292

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
US 5684032	A	04-11-1997	ZA	9510535 A	14-08-1996
WO 9907678	A	18-02-1999	AT	251610 T	15-10-2003
			AU	748091 B2	30-05-2002
			AU	8638098 A	01-03-1999
			CA	2295535 A1	18-02-1999
			CN	1265649 A	06-09-2000
			DE	69818831 D1	13-11-2003
			DE	69818831 T2	29-07-2004
			EP	1001935 A1	24-05-2000
			JP	2001512716 T	28-08-2001
			NO	20000572 A	04-04-2000
			NZ	501920 A	01-02-2002
			US	6288103 B1	11-09-2001
			ZA	9807087 A	08-02-1999
WO 9907351	A2	18-02-1999	AT	244007 T	15-07-2003
			AU	745907 B2	11-04-2002
			AU	8638198 A	01-03-1999
			BR	9811818 A	15-08-2000
			CA	2297290 A1	18-02-1999
			CN	1265591 A	06-09-2000
			CZ	20000431 A3	17-05-2000
			DE	69816091 D1	07-08-2003
			DE	69816091 T2	19-05-2004
			DK	1003504 T3	13-10-2003
			EP	1003504 A2	31-05-2000
			ES	2201517 T3	16-03-2004
			HK	1027979 A1	31-10-2003
			HR	20000061 A2	31-12-2000
			HU	0004301 A2	28-12-2001
			ID	23666 A	11-05-2000
			JP	3863722 B2	27-12-2006
			JP	2001513494 T	04-09-2001
			NO	20000573 A	04-02-2000
			NZ	502056 A	01-02-2002
			PL	338948 A1	04-12-2000
			PT	1003504 T	28-11-2003
			RU	2217142 C2	27-11-2003
			SK	1672000 A3	11-12-2000
			TR	200000289 T2	21-08-2000
			UA	63968 C2	15-09-2000
			US	6441004 B1	27-08-2002
			ZA	9807090 A	08-02-1999
WO 2005005415	A1	20-01-2005	CA	2528626 A1	20-01-2005
			EP	1646624 A1	19-04-2006
WO 9735572	A	02-10-1997	EP	1021181 A1	26-07-2000
			JP	2000507556 T	20-06-2000
WO 0230895	A	18-04-2002	AU	1190102 A	22-04-2002
			CA	2427499 A1	18-04-2002
			CN	1505613 A	16-06-2004
			EP	1341761 A1	10-09-2003
			HU	0302477 A2	29-12-2003
			JP	2004529855 T	30-09-2004
			MX	PA03003174 A	14-07-2003

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/069292

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0230895	A	NO PL	20031619 A 366068 A1
			02-06-2003 24-01-2005
WO 9719077	A	29-05-1997 AU DE EP ID ZA	7694496 A 19543639 A1 0863898 A1 16742 A 9609775 A
			11-06-1997 28-05-1997 16-09-1998 06-11-1997 21-05-1998
WO 2005123673	A	29-12-2005 AU CA	2005254782 A1 2570363 A1
			29-12-2005 29-12-2005
WO 2006125324	A	30-11-2006 NONE	
WO 9708155	A	06-03-1997 AT AU AU CA CN CZ DE DE DK EP HU IL JP JP NO NZ PL PT SK TR US	260902 T 705871 B2 6874296 A 2227851 A1 1193968 A 9800562 A3 69631774 D1 69631774 T2 853617 T3 0853617 A1 9801676 A2 122987 A 3159711 B2 11511444 T 980814 A 316497 A 324992 A1 853617 T 25298 A3 9800349 T2 6080743 A
			15-03-2004 03-06-1999 19-03-1997 06-03-1997 23-09-1998 17-06-1998 08-04-2004 13-01-2005 05-07-2004 22-07-1998 29-03-1999 08-08-2001 23-04-2001 05-10-1999 21-04-1998 28-01-2000 06-07-1998 30-06-2004 09-09-1998 21-09-1998 27-06-2000
WO 0046195	A	10-08-2000 AT AU DE DE EP JP US	235465 T 2120900 A 60001811 D1 60001811 T2 1159269 A1 2003502279 T 6911465 B1
			15-04-2003 25-08-2000 30-04-2003 24-12-2003 05-12-2001 21-01-2003 28-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/42 C07D401/06 C07D403/06 C07D407/06 C07D409/06
C07D413/06 C07D471/04 C07D493/04 C07D495/04 A61K31/404
A61K31/4025 A61K31/407 A61K31/437 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ARNAIZ D O ET AL: "Design, synthesis, and in vitro biological activity of indole-based factor Xa inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 9, May 2000 (2000-05), pages 957-961, XP004199051 ISSN: 0960-894X compounds 17, 18a-18e, pages 959-960 ----- -/-	1,12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2007

Date of making of the international search report

28/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

SAHAGUN KRAUSE, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/069292

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GRIESSBACH KLAUS ET AL: "Structure-activity relationship studies of 1-substituted 3-dodecanoylindole-2-carboxylic acids as inhibitors of cytosolic phospholipase A2-mediated arachidonic acid release in intact platelets." ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM), vol. 335, no. 11-12, January 2002 (2002-01), pages 547-555, XP002424093 ISSN: 0365-6233 compound 17 (page 548)	1,12
P,X	BENNASAR M -LLUISA ET AL: "A new radical-based route to calothrixin B" ORGANIC LETTERS, vol. 8, no. 4, February 2006 (2006-02), pages 561-564, XP002424094 ISSN: 1523-7060 Hydrolysis of 5 (page 562)	1,11
X	US 5 684 032 A (ELLIOTT JOHN DUNCAN [US] ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04) examples with naphtyl in columns 7 and 8 and 9; claim 1; column 27, 2-3 paragraph	1,11
Y	WO 99/07678 A (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 February 1999 (1999-02-18) claim 1 and page 1 lines 1-19	1,12
X	WO 99/07351 A2 (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 February 1999 (1999-02-18) claim 1 and page 1 lines 1-19	1
X	WO 2005/005415 A1 (BIOLIPOX AB [SE]; MCNEENEY STEPHEN PHILLIP [GB]; OLOFSSON KRISTOFER [S]) 20 January 2005 (2005-01-20) claim 1 and pages 16-17 and page 1 lines 1-26	1,12
Y	WO 97/35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; THOMPSON SCOTT K [US]; HALBERT STACIE M) 2 October 1997 (1997-10-02) Claim 1 and pages 1-2	1,12
X	WO 02/30895 A (BAYER AG [US]) 18 April 2002 (2002-04-18) Ex. 62, 193-195 and specially compounds in page 22 and pages 31-32	1,11
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/069292

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/19077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MEDERSKI WERNER [DE]; OSSWALD MATHIAS [DE]; DO) 29 May 1997 (1997-05-29) claim 1 and pages 2-3	1,11,12
P,X	WO 2005/123673 A (BIOLIPOX AB [SE]; OLOFSSON KRISTOFER [SE]; SUNA EDGARS [LV]; PELCMAN B) 29 December 2005 (2005-12-29) claim 1 and page 14	1,12
P,X	WO 2006/125324 A (UNIV KINGSTON [CA]; CARTER MICHAEL D [CA]; HADDEN MARK [US]; WEAVER DO) 30 November 2006 (2006-11-30) compound 209 (page 109)	1,11
X	WO 97/08155 A (CIBA GEIGY AG [CH]; ACKLIN PIERRE [CH]; ALLGEIER HANS [DE]; AUBERSON Y) 6 March 1997 (1997-03-06) page 107, line 21	1,12
X	WO 00/46195 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FAULL ALAN WELLINGTON [GB]; KETTLE JASON [GB]) 10 August 2000 (2000-08-10) claim 1 and page 3, line 29- page 4, line 4	1,12
X	SEMPRONJ: "FORMAZIONE DI FENILIDRAZIONI ISOMERI NELLA REAZIONE DI JAPP-KLINGEMANN" GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, ROME, IT, vol. 68, 1938, pages 263-271, XP009080248 ISSN: 0016-5603 compound in page 267	1,11
X	FORBES, E.J.: "The oxidation of 3,4-dihydroxyphenethylamines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1956, pages 513-517, XP009080497 compound VIII, page 515	1,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/069292

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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-12, 15-20 (part)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-12, 15-20 (part)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1.

The search of claim 1 was restricted to condensed bicyclic pyrrole-2-carboxylic acids possessing a bicycle linked via a methylene unit to position 1 of the pyrrole, compounds supported by most of the examples in the description. Also the structures corresponding to formulas Ia and Ib were searched in combination with their use (antiinflammatory).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/069292

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5684032	A	04-11-1997	ZA 9510535 A	14-08-1996
WO 9907678	A	18-02-1999	AT 251610 T	15-10-2003
			AU 748091 B2	30-05-2002
			AU 8638098 A	01-03-1999
			CA 2295535 A1	18-02-1999
			CN 1265649 A	06-09-2000
			DE 69818831 D1	13-11-2003
			DE 69818831 T2	29-07-2004
			EP 1001935 A1	24-05-2000
			JP 2001512716 T	28-08-2001
			NO 20000572 A	04-04-2000
			NZ 501920 A	01-02-2002
			US 6288103 B1	11-09-2001
			ZA 9807087 A	08-02-1999
WO 9907351	A2	18-02-1999	AT 244007 T	15-07-2003
			AU 745907 B2	11-04-2002
			AU 8638198 A	01-03-1999
			BR 9811818 A	15-08-2000
			CA 2297290 A1	18-02-1999
			CN 1265591 A	06-09-2000
			CZ 20000431 A3	17-05-2000
			DE 69816091 D1	07-08-2003
			DE 69816091 T2	19-05-2004
			DK 1003504 T3	13-10-2003
			EP 1003504 A2	31-05-2000
			ES 2201517 T3	16-03-2004
			HK 1027979 A1	31-10-2003
			HR 20000061 A2	31-12-2000
			HU 0004301 A2	28-12-2001
			ID 23666 A	11-05-2000
			JP 3863722 B2	27-12-2006
			JP 2001513494 T	04-09-2001
			NO 20000573 A	04-02-2000
			NZ 502056 A	01-02-2002
			PL 338948 A1	04-12-2000
			PT 1003504 T	28-11-2003
			RU 2217142 C2	27-11-2003
			SK 1672000 A3	11-12-2000
			TR 200000289 T2	21-08-2000
			UA 63968 C2	15-09-2000
			US 6441004 B1	27-08-2002
			ZA 9807090 A	08-02-1999
WO 2005005415	A1	20-01-2005	CA 2528626 A1	20-01-2005
			EP 1646624 A1	19-04-2006
WO 9735572	A	02-10-1997	EP 1021181 A1	26-07-2000
			JP 2000507556 T	20-06-2000
WO 0230895	A	18-04-2002	AU 1190102 A	22-04-2002
			CA 2427499 A1	18-04-2002
			CN 1505613 A	16-06-2004
			EP 1341761 A1	10-09-2003
			HU 0302477 A2	29-12-2003
			JP 2004529855 T	30-09-2004
			MX PA03003174 A	14-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/069292

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0230895	A		NO 20031619 A PL 366068 A1	02-06-2003 24-01-2005
WO 9719077	A	29-05-1997	AU 7694496 A DE 19543639 A1 EP 0863898 A1 ID 16742 A ZA 9609775 A	11-06-1997 28-05-1997 16-09-1998 06-11-1997 21-05-1998
WO 2005123673	A	29-12-2005	AU 2005254782 A1 CA 2570363 A1	29-12-2005 29-12-2005
WO 2006125324	A	30-11-2006	NONE	
WO 9708155	A	06-03-1997	AT 260902 T AU 705871 B2 AU 6874296 A CA 2227851 A1 CN 1193968 A CZ 9800562 A3 DE 69631774 D1 DE 69631774 T2 DK 853617 T3 EP 0853617 A1 HU 9801676 A2 IL 122987 A JP 3159711 B2 JP 11511444 T NO 980814 A NZ 316497 A PL 324992 A1 PT 853617 T SK 25298 A3 TR 9800349 T2 US 6080743 A	15-03-2004 03-06-1999 19-03-1997 06-03-1997 23-09-1998 17-06-1998 08-04-2004 13-01-2005 05-07-2004 22-07-1998 29-03-1999 08-08-2001 23-04-2001 05-10-1999 21-04-1998 28-01-2000 06-07-1998 30-06-2004 09-09-1998 21-09-1998 27-06-2000
WO 0046195	A	10-08-2000	AT 235465 T AU 2120900 A DE 60001811 D1 DE 60001811 T2 EP 1159269 A1 JP 2003502279 T US 6911465 B1	15-04-2003 25-08-2000 30-04-2003 24-12-2003 05-12-2001 21-01-2003 28-06-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Junio de 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/068621

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 209/42 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2006/069292

(22) Fecha de Registro Internacional:

5 de Diciembre de 2006
(05.12.2006)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

05112210.9 15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005) EP

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

(74) Agentes: NIIZUMA, Yo; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (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, LV, 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:

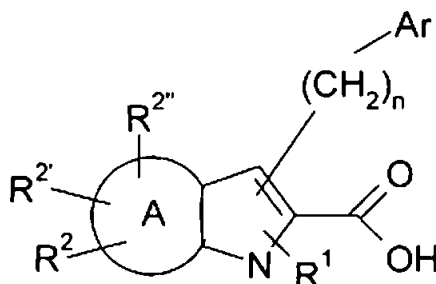
— con reporte de Búsqueda Internacional

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): BANNER, David [GB/CH]; Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel (CH). HILPERT, Hans [CH/CH]; Gustav Bay-strasse 34, CH-4142 Muechenstein (CH). KUHN, Bernd [DE/CH]; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAUSER, Harald [DE/DE]; Albert-schweitzer-strasse 1, 79418 Schliengen (DE).

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: NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos derivados de pirrol fusionado de la fórmula (I) en la que A, Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben la quimasa y pueden utilizarse como medicamentos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/068621 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/42 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

Harald (DE/DE); Albert-schweitzer-strasse 1, 79418
Schliengen (DE).

(74) Agent: NIIZUMA, Yo; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/069292

(22) International Filing Date:

5 December 2006 (05.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05112210.9 15 December 2005 (15.12.2005) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BANNER, David
[GB/CH]; Neubadstrasse 129, CH-4054 Basel (CH).
HILPERT, Huns [CH/CH]; Gustav Bay-strasse 34,
CH-4142 Muenchenstein (CH). KUHN, Bernd [DE/CH];
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH). MAUSER,

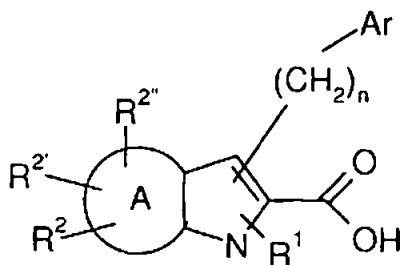
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: NOVEL FUSED PYRROLE DERIVATIVES



(1)

(57) Abstract: The invention is concerned with novel fused pyr-
role derivatives of formula (I) wherein A, Ar, R¹, R², R^{2'} and R^{2''} and
n are as defined in the description and in the claims, as well as
physiologically acceptable salts thereof. These compounds inhibit
chymase and can be used as medicaments.

WO 2007/068621 A1

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 23447	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/069292	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 05.12.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15.12.2005																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D209/42																		
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 transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> 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 <u> </u> 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)) <u> </u>, 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: <table border="0"> <tr> <td>☒ Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. V</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐ Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒ Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒ 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
☒ 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 2007.06.28	Fecha de terminación de este reporte 25.01.2008																	
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 SAHAGUN KRAUSE, H Teléfono No. +49 89 2399-2757																	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐ Una traducción de la solicitud internacional al , que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han 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

1-89 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-18 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".

5. ☐ Esta opinión ha sido establecida teniendo en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo Regla 91 (la Regla 70.2 (e))

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

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-10, 12-18 (parte)

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-10, 12-18 (parte)
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales

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 1-18
 No: Reivindicaciones
- Nivel Inventivo (IS)

Si : Reivindicaciones
 No: Reivindicaciones 1-18
- Aplicabilidad Industrial (IA)

Si : Reivindicaciones 1-18
 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item III.

La palabra "profármaco" en las reivindicaciones no cumple con los requerimientos del Artículo 5 PCT en que el asunto para el cual se busca protección no está bien definido y es un intento por definir la materia objeto en términos del resultado que pretende ser logrado. No parece que haya ninguna información concreta en la descripción en cuanto a cuáles derivados de los compuestos actualmente reivindicados tendrían propiedades farmacocinéticas apropiadas para liberar el compuesto activo cuando se administra en vivo. Como resultado de ello no podría llevarse a cabo ninguna búsqueda para esta materia objeto.

El objeto de la reivindicación 18 ha sido buscado sólo parcialmente, es decir, según se reivindicó en las reivindicaciones 1-17.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: GRIESSBACH KLAUS ET AL: "Estudios de relaciones de estructura-actividad de ácidos 1-sustituídos 3-dodecanilindol-2-carboxílicos como inhibidores de la liberación del ácido citosólico fosfolipasa A2- mediado aracónico en plaquetas intactas." ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM), vol. 335, no. 11-12, enero de 2002 (2002-01), páginas 547-555, XP002424093 ISSN: 0365-6233
- D2: US-A-5 684 032 (ELLIOTT JOHN DUNCAN [US] ET AL) 4 de noviembre de 1997 (1997-11-04)
- D3: WO 99/07678 A (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 de febrero de 1999 (1999-02-18)
- D4: WO 99/07351 A2 (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 de febrero de 1999 (1999-02-18)
- D5: WO 2005/005415 A1 (BIOLIPOX AB [SE]; MCNEENEY STEPHEN PHILLIP [GB]; OLOFSSON KRISTOFER [S]) 20 de enero de 2005 (2005-01-20)
- D6: WO 97/35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; THOMPSON SCOTT K [US]; HALBERT STACIE M) 2 de octubre de 1997 (1997-10-02)
- D7: WO 02/30895 A (BAYER AG [US]) 18 de abril de 2002 (2002-04-18)
- D8: WO 97/19077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MEDERSKI WERNER [DE]; OSSWALD MATHIAS [DE]; DO) 29 de mayo de 1997 (1997-05-29)
- D9: WO 00/46195 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FAULL ALAN WELLINGTON [GB]; KETTLE JASON [GB]) 10 de agosto de 2000 (2000-08-10)

Re Item V.

La presente solicitud revela ácidos indol-2-carboxílicos que inhiben la quimasa para el tratamiento de enfermedades alérgicas, inflamatorias y fibróticas.

V-1- Novedad (Artículo 33(1) y (2) PCT:

D1 revela el compuesto 17 (página 548) que difiere de la fórmula Ib en el presente grupo R1 COC11H23 en D1) como fármacos anti-inflamatorios (ver la página 547, introducción).

D2 revela compuestos que difieren de la fórmula Ib en la sustitución en posición 3 como moduladores de quimoquina para el tratamiento de inflamaciones, asma, etc. (ver la columna 27, 2-3 párrafo).

D3 revela compuestos que difieren de la presente fórmula Ib en la presencia de un grupo sulfonilo dentro del grupo R1 actual, cuando X es carboxi, de conformidad con la nomenclatura en D3. Estos compuestos actúan como inhibidores de la proteína-1 quimioattractante monocita (MCP-1) para el tratamiento de artritis reumatoide, inflamatoria, etc. (ver la página 1, líneas 1-19).

Los compuestos en D4 (ver reivindicación 1) caen en la fórmula Ib cuando X es COOH y A es naftilo, para los mismos usos que los anteriores (ver la página 1, líneas 1-19). Los ejemplos en D4 sin embargo difieren en el anillo A que es un monociclo (fenilo o tienilo) (ver v.g. los ejemplos 3 en las páginas 36-44). La presente solicitud se considera una selección de D4.

D5 revela la estructura básica de los compuestos de la presente fórmula Ib (ver reivindicación 1) cuando Y es un ácido carboxílico y el grupo arilo o heteroarilo representados por R1 es un sistema bicíclico (ver las definiciones en las páginas 16-17; naftilo, benzofuranilo, etc.) pero difieren en la sustitución sobre el anillo de fenilo (R2, R2' y R2'' presentes) que en el presente caso no pueden ser arilo o heteroarilo para el tratamiento de trastornos inflamatorios (página 1, líneas 1-26).

D6 revela indoles que difieren del presente en la sustitución en el anillo de benceno (R6 de acuerdo con la nomenclatura en D6) para tratar trastornos inflamatorios (ver reivindicación 1 y páginas 1-2).

D7 revela indoles que difieren del presente en que el anillo presente Ar que en D7 no puede ser un biciclo (ver reivindicación 1 y v.g. reivindicación 32) como agentes ligantes PPAR para el tratamiento de varias enfermedades incluyendo inflamación (ver las páginas 31-32).

Los compuestos en D8 (reivindicación 1, segundo caso para R) difieren por la sustitución en la posición 3 del indol. Se revelan para el tratamiento de varias enfermedades incluyendo inflamación y asma (ver las páginas 2-3).

D9 revela indoles anti-inflamatorios ligados a grupos cíclicos (ver reivindicación 1) incluyendo naftilo y otros derivados bicíclicos (ver la página 3, línea 29 - página 4, línea 4) que difiere de la fórmula Ib por la sustitución en 4 del indol.

La presente materia objeto por lo tanto puede ser considerada novedosa en el sentido del Artículo 33(2) PCT.

V-2. Nivel inventivo (Artículo 33(1) y (3) PCT:

D4 puede considerarse como la técnica anterior más cercana porque generalmente revela indoles incluyendo el presente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El problema que la presente solicitud aparentemente resolvió fue el suministro de indoles adicionales con propiedades anti-inflamatorias. La solución proporcionada por el uso de bicíclicos (particularmente el anillo de naftaleno) en los presentes compuestos en lugar del anillo de fenilo y tiofeno ejemplificados no puede considerarse que comprende un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) porque ese anillo es citado específicamente en D4 como un equivalente al anterior (ver la definición de A en la reivindicación 1 de D1) y por lo tanto la persona versada habría sabido que aquellos compuestos habrían solucionado el problema planteado sin el ejercicio de habilidades inventivas.

Si sin embargo se encontrara un efecto o actividad inesperados para estos compuestos que podrían comprender un nivel inventivo en comparación con los compuestos más cercanos de la técnica anterior (especialmente D4) el Solicitante debe notar que para que el nivel inventivo sea reconocido, el problema debe necesariamente ser solucionado en todo el alcance de la reivindicación y los ejemplos representativos individuales deben ser proporcionados que demuestren el rango de actividades que pueden esperarse para todo el alcance.

La presente materia objeto no puede por lo tanto considerarse que comprende un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) PCT.

V-3. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) PCT):

Las reivindicaciones 1-18 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(4) PCT respecto a su aplicabilidad industrial.

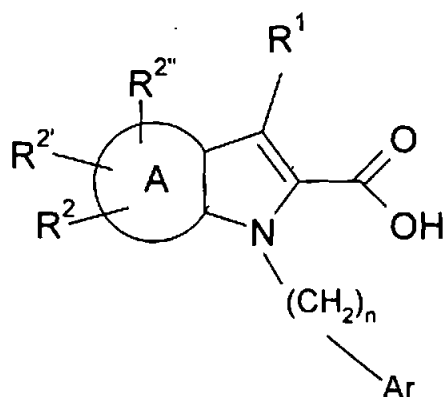
Re Item VIII.

La reivindicación 18 no es permisible bajo el Artículo 6 PCT porque no puede identificarse ninguna categoría para la reivindicación.

La reivindicación 6 parece ser superflua siendo n siempre 1 en la reivindicación 1, que no cumple con los

requerimientos de concisión de conformidad con la Regla 6.1 PCT.

1. Compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la que

A es un anillo bencénico o un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro, ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-carbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C₁₋₆, o

R^1 es $N(R')(R'')$, $N(R')(R'')$ -alquilo C_{1-6} o $N(R')(R'')$ -carbonil-alquilo C_{1-6} , en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido; o

R^1 es $R'-CO-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} , $R'-O-CO-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} , $R'-SO_2-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} o $(R')(R'')N-SO_2-N(R''')$ -alquilo C_{1-6} , en los que R' , R'' y R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo, hidroxil, alcoxi C_{1-6} o heteroalcoxi;

n es 1;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se definan de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxil, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , formilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, carboxilo, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} ;

el término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-;

el término "heteroarilo" significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicíclicos no aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos “fenilo opcionalmente sustituido”, “heteroarilo opcionalmente sustituido” y “heterociclilo opcionalmente sustituido”, significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo y heteroalcoxi;

el término “resto aromático bicíclico” significa un resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados entre sí.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C_{1-6} ; o

R^1 es $N(R')(R'')$, $N(R')(R'')$ -alquilo C_{1-6} o $N(R')(R'')$ -carbonil-alquilo C_{1-6} , en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclilcarbonilo opcionalmente sustituido; o

R^1 es $R'-O-CO-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} , $R'-SO_2-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} o $(R')(R'')N-SO_2-N(R''')$ -alquilo C_{1-6} , en los que R' , R'' y R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que A es a un anillo bencénico o un anillo piridina.

4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que A es a un anillo bencénico.

5. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre O, N y S, los demás átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.

6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que n es 1.

7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalquilo, o

R¹ es N(R')(R'')-(alquileno C₁₋₆)- o N(R')(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆, en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y fenilcarbonilo opcionalmente sustituido.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxilo o N(R')(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆, en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que uno de R², R^{2'} y R^{2''} es hidrógeno y los dos restantes con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado o alcoxi C₁₋₆.

10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que dos de R², R^{2'} y R^{2''} son hidrógeno y el restante es hidrógeno o halógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es:

ácido 3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

⋮

ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico o

ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico.

12. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es

ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-3-(metanosulfonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-etoximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-cloro-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico o
 ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-
 carboxílico.

13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

16. Uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

17. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es alergia, el asma, la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de un miembro crítico, los pacientes de placa aterosclerótica vulnerable, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de perfusión de isquemia, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la aterosclerosis o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI.

18. La invención tal como se ha definido, en particular con referencia a los nuevos compuestos, productos intermedios, medicamentos, usos y procesos.

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 23447		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2006/069292		International filing date (day/month/year) 05.12.2006	Priority date (day/month/year) 15.12.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D209/42				
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al				
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 <u>8</u> 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 electronic 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 report ☐ 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 2007-06-28		Date of completion of this report 25.01.2008		
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 SAHAGUN KRAUSE, H Telephone No. +49 89 2399-2757 		

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

1-89 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 received on 10.10.2007 with letter of 05.10.2007

- ☐ 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*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

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. 1-10, 12-18 (part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ 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 (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-10, 12-18 (part)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

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	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item III.

The wording "prodrug" in the claims does not meet the requirements of Article 5 PCT in that the matter for which protection is sought is not well defined and it is an attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved. It appears to be no concrete information in the description as to which derivatives of the presently claimed compounds would have suitable pharmacokinetic properties to release the active compound when administered in vivo. As a result thereof no search could be performed for this subject-matter.

The object of Claim 18 has been searched only partly, i.e. as claimed in Claims 1-17.

Reference is made to the following documents:

- D1: GRIESSBACH KLAUS ET AL: "Structure-activity relationship studies of 1-substituted 3-dodecanoylindole-2-carboxylic acids as inhibitors of cytosolic phospholipase A2-mediated arachidonic acid release in intact platelets." ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM), vol. 335, no. 11-12, January 2002 (2002-01), pages 547-555, XP002424093 ISSN: 0365-6233
- D2: US-A-5 684 032 (ELLIOTT JOHN DUNCAN [US] ET AL) 4 November 1997 (1997-11-04)
- D3: WO 99/07678 A (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 February 1999 (1999-02-18)
- D4: WO 99/07351 A2 (ZENECA LTD [GB]; BARKER ANDREW JOHN [GB]; KETTLE JASON GRANT [GB]; FAU) 18 February 1999 (1999-02-18)
- D5: WO 2005/005415 A1 (BIOLIPOX AB [SE]; MCNEENEY STEPHEN PHILLIP [GB]; OLOFSSON KRISTOFER [S]) 20 January 2005 (2005-01-20)
- D6: WO 97/35572 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; THOMPSON SCOTT K [US]; HALBERT STACIE M) 2 October 1997 (1997-10-02)
- D7: WO 02/30895 A (BAYER AG [US]) 18 April 2002 (2002-04-18)
- D8: WO 97/19077 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; MEDERSKI WERNER [DE]; OSSWALD MATHIAS [DE]; DO) 29 May 1997 (1997-05-29)
- D9: WO 00/46195 A (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FAULL ALAN WELLINGTON [GB]; KETTLE JASON [GB]) 10 August 2000 (2000-08-10)

Re Item V.

The present application discloses indole-2-carboxylic acids inhibiting chymase for the treatment of allergic, inflammatory and fibrotic diseases.

V-1. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT):

D1 discloses compound 17 (page 548) differing from formula Ib in the present group R1 COC11H23 in D1) as anti-inflammatory drugs (see page 547, introduction).

D2 discloses compounds differing from formula Ib in the substitution in position 3 as chemokine modulators for the treatment of inflammations, asthma etc.. (see column 27, 2-3 paragraph).

D3 discloses compounds differing from present formula Ib in the presence of a sulfonyl group within current R1 group, when X is carboxy, according to the nomenclature in D3. These compounds act as inhibitors of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) for the treatment of inflammatory, rheumatoid arthritis etc... (see page 1 lines 1-19).

Compounds in D4 (see claim 1) fall into formula Ib when X is COOH and A is naphthyl, for the same uses as the previous (see page 1 lines 1-19). The examples in D4 are however differing on account of the ring A which is a monocycle (phenyl or thienyl) (see e.g. examples 3 in pages 36-44). The present application is considered a selection of D4.

D5 discloses the basic structure of present formula Ib compounds (see claim 1) when Y is a carboxylic acid and the aryl or heteroaryl group represented by R1 is a bicyclic system (see definitions in pages 16-17: naphthyl, benzofuranyl etc...) but differing on the substitution on the phenyl ring (present R2, R2' and R2'') which in the present case cannot be aryl or heteroaryl, for the treatment of inflammatory disorders (page 1, lines 1-26).

D6 discloses indoles differing from the present in the substitution on the benzene ring (R6 according to the nomenclature in D6) for treating inflammatory disorders (see claim 1 and pages 1-2).

D7 discloses indoles differing from the present on account of present ring Ar which in D7 cannot be a bicycle (see claim 1 and e.g. claim 32) as PPAR binding agents for the treatment of various diseases including inflammation (see pages 31-32).

Compounds in D8 (claim 1, second case for R) differ on account of the substitution in position 3 of the indole. They are disclosed for the treatment of various diseases including inflammation and asthma (see pages 2-3).

D9 discloses antiinflammatory indoles bound to cyclic groups (see claim 1) including naphthyl and other bicyclic derivatives (see page 3, line 29-page 4, line 4) differing from formula Ib on account of the substitution in 4 of the indole.

The present subject-matter can therefore be considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

V-2. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT):

D4 can be regarded as the closest prior art because it discloses generally indoles including the present for the treatment of inflammatory diseases. The problem which the present application apparently solved was the provision of further indoles with antiinflammatory properties. The solution provided by the use of the bicyclic (particularly naphthalene ring) in the present compounds instead of the exemplified phenyl and thiophene ring cannot be regarded as involving an inventive step (Art. 33(3) PCT) because that ring is specifically cited in D4 as an equivalent to the previous (see definition of A in claim 1 of D1) and therefore the skilled man would have known that those compounds would solve the posed problem without the exercise of inventive skills.

Should however an unexpected effect or activity be found for these compounds which could involve an inventive step in comparison with closest compounds from the prior art (specially D4) the Applicant must notice that for the inventive step to be acknowledged, the problem must be necessary solved in all the scope of the claim and individual representative examples should be provided that prove the range of activities that can be expected for all the scope.

The present subject-matter cannot therefore be considered as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V-3. Industrial applicability (Article 33(4) PCT):

Claims 1-18 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT in respect to their industrial applicability

Re Item VIII.

Claim 18 is not allowable under Art. 6 PCT, because no category can be identified for the claim.

Claim 6 seems to be superfluous being n always 1 in claim 1, which does not meet the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

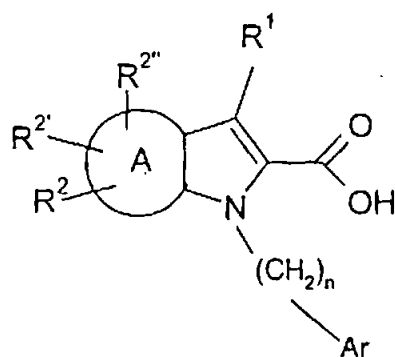
International application No.

PCT/EP2006/069292

requirements of conciseness according to Rule 6.1 PCT.

Claims

1. Compounds of formula (Ib)



(Ib).

wherein

A is benzene ring or heteroaryl ring, which is a monocyclic aromatic ring of 5 to 6 ring atoms having one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C;

Ar is naphthalenyl, or heteroaryl, which is a bicyclic aromatic radical of 8 to 10 ring atoms having at least one aromatic ring containing one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C, said naphthalenyl and heteroaryl being optionally substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, halogen, heteroalkyl, heteroalkoxy, nitro, cyano, amino and mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino;

R¹ is hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, carboxyl, nitro, cyano, amino, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, heteroalkyl, heteroalkoxy, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, optionally substituted heterocycl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclcarbonyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted phenyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted phenylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl or heteroalkoxy-C₁₋₆ alkyl, or

R^1 is $N(R')(R'')$, $N(R')(R'')-C_{1-6}$ alkyl- or $N(R')(R'')$ -carbonyl- C_{1-6} alkyl-, in which R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, heteroalkyl, optionally substituted phenyl C_{1-6} alkyl, optionally substituted heteroaryl C_{1-6} alkyl, optionally substituted heterocyclyl C_{1-6} alkyl, optionally substituted phenylcarbonyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl and optionally substituted heterocyclcarbonyl; or

R^1 is $R'-CO-N(R'')-C_{1-6}$ alkyl-, $R'-O-CO-N(R'')-C_{1-6}$ alkyl-, $R'-SO_2-N(R'')-C_{1-6}$ alkyl- or $(R')(R'')N-SO_2-N(R''')-C_{1-6}$ alkyl-, in which R' , R'' and R''' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, heteroalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted phenyl C_{1-6} alkyl, optionally substituted heteroaryl C_{1-6} alkyl and optionally substituted heterocycl C_{1-6} alkyl;

R^2 , $R^{2'}$ and $R^{2''}$ are independently hydrogen, halogen, cyano, nitro, amino, mono- or di- C_{1-6} alkyl substituted amino, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, heteroalkyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy or heteroalkoxy;

n is 1;

and prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof;

wherein, unless otherwise defined,

the term "heteroalkyl" means C_{1-6} alkyl substituted by one or more substituents selected independently from the group consisting of nitro, hydroxy, halogen, cyano, C_{1-6} alkoxy, formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, carboxyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkyl sulfinyl, C_{1-6} alkyl sulfonyl, carbamoyl, amino and mono- or di- C_{1-6} alkyl substituted amino;

the term "heteroalkoxy" means heteroalkyl-O-;

the term "heteroaryl" means a monocyclic aromatic radical of five to eight ring atoms, containing one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C;

the term "heterocyclyl" means non-aromatic monocyclic radicals of three to eight ring atoms in which one or two ring atoms are heteroatoms selected from N, O, or S(O)_n (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being C;

the term "optionally substituted phenyl", "optionally substituted heteroaryl" and "optionally substituted heterocyclyl" means, respectively phenyl, heteroaryl and heterocyclyl optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, amino, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, mono- or di- C₁₋₆ alkyl substituted amino, heteroalkyl and heteroalkoxy;

the term "bicyclic aromatic radical" means a radical having two aromatic rings which are fused to each other.

2. The compounds according to claim 1, wherein

R¹ is hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, carboxyl, nitro, cyano, amino, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, heteroalkyl, heteroalkoxy, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, optionally substituted heterocyclyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted phenyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted phenylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl or heteroalkoxy-C₁₋₆ alkyl, or

R¹ is N(R')(R''), N(R')(R'')-C₁₋₆ alkyl- or N(R')(R'')-carbonyl-C₁₋₆ alkyl-, in which R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, heteroalkyl, optionally substituted phenyl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclyl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted phenylcarbonyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl and optionally substituted heterocyclylcarbonyl; or

R¹ is R'-O-CO-N(R'')-C₁₋₆ alkyl-, R'-SO₂-N(R'')-C₁₋₆ alkyl- or (R')(R'')N-SO₂-N(R''')-C₁₋₆ alkyl-, in which R', R'' and R''' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆

alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, heteroalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted phenyl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₆ alkyl and optionally substituted heterocyclyl C₁₋₆ alkyl.

3. The compounds according to any one of claims 1 and 2, wherein A is a benzene ring or a pyridine ring.
4. The compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein A is a benzene ring.
5. The compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein Ar is naphthalenyl or heteroaryl, which is a bicyclic aromatic radical of 8 to 10 ring atoms, containing one to three ring heteroatoms selected from O, N and S, the remaining ring atoms being C, said naphthalenyl and heteroaryl being optionally substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy and halogen.
6. The compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein n is 1.
7. The compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R¹ is hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, carboxyl, optionally substituted heterocyclyl-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclylcarbonyl-C₁₋₆ alkyl or heteroalkyl, or
R¹ is N(R')(R'')-(C₁₋₆ alkylene)- or N(R')(R'')-carbonyl-C₁₋₆ alkyl-, in which R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ alkyl, heteroalkyl, optionally substituted phenyl C₁₋₆ alkyl and optionally substituted phenylcarbonyl.
8. The compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein R¹ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, carboxyl C₁₋₆ alkyl, hydroxy C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl, carboxyl, or N(R')(R'')-carbonyl-C₁₋₆ alkyl-, in which R' and R'' are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆ alkyl.
9. The compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein one of R², R^{2'} and R^{2''} is hydrogen and the other two are independently hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, hydrogenated C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.

10. The compounds according to any one of claims 1 to 9, wherein two of R^2 , R^2 and R^2 are hydrogen and the other is hydrogen or halogen.
11. The compound according to claim 1 or 2, which is
- 3-methyl-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 3-carboxymethyl-5-fluoro-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 3-dimethylcarbamoylmethyl-5-fluoro-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 1-(8-methyl-naphthalen-2-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 1-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 3-carboxymethyl-5-fluoro-1-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 1-(3-methyl-benzo[b]thiophen-5-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 3-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid or
 - 1-(2-methoxy-ethyl)-3-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid.
12. The compound according to claim 1 or 2, which is
- 5-Fluoro-3-(methoxycarbonylamino-methyl)-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 5-Fluoro-3-(methanesulfonylamino-methyl)-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
 - 5-Fluoro-3-[(methoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,

- 3-[(Ethoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-5-fluoro-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 5-Fluoro-3-[(methanesulfonyl-methyl-amino)-methyl]-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 3-[(Ethyl-methoxycarbonyl-amino)-methyl]-5-fluoro-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 3-Ethoxymethyl-5-fluoro-1-naphthalen-1-ylmethyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 3-Dimethylcarbamoylmethyl-5-fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 5-Chloro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-4-methoxy-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 3-Dimethylcarbamoylmethyl-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-(methoxycarbonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-(methanesulfonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-[(methoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 3-[(Ethoxycarbonyl-methyl-amino)-methyl]-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 1-(7-Fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-[(methanesulfonyl-methyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid,

5-Fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-(methoxycarbonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,

5-Fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-(methanesulfonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,

5-Fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-[(methoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid,

3-[(Ethoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-5-fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,

5-Fluoro-1-(7-fluoro-naphthalen-1-ylmethyl)-3-[(methanesulfonylmethyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid,

1-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-(methanesulfonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,

1-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-[(methoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid,

3-Dimethylcarbamoylmethyl-5-fluoro-1-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid,

5-Fluoro-1-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-(methanesulfonylamino-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid, or

5-Fluoro-1-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-[(methoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-1H-indole-2-carboxylic acid.

13. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1 to 12 and a pharmaceutically acceptable excipient.
14. The compounds according to any one of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances.
15. The compounds according to any one of claims 1 to 12 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of allergic, inflammatory or fibrotic diseases.

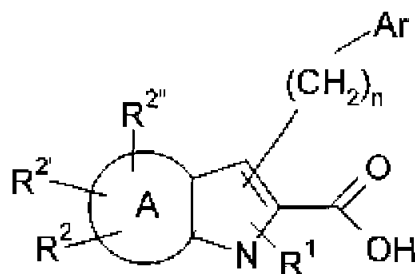
16. Use of compounds according to any of claims 1 to 12 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of allergic, inflammatory or fibrotic diseases.
17. The use according to claim 16, wherein the disease is allergy, asthma, peripheral arterial occlusive disease, critical limb ischemia, vulnerable atherosclerotic plaque patients, unstable angina, congestive heart failure, left ventricular hypertrophy, ischemia reperfusion injury, stroke, cardiomyopathy, restenosis, rheumatoid arthritis, diabetic nephropathy, irritable Bowel Disease, Crohns' disease, atherothrombosis or burns/ulcers in Diabetes/CLL.
18. The invention as hereinbefore defined, particularly with reference to the new compounds, intermediates, medicaments, uses and processes.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRROL FUSIONADO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a nuevos derivados de pirrol fusionado de la fórmula (I)

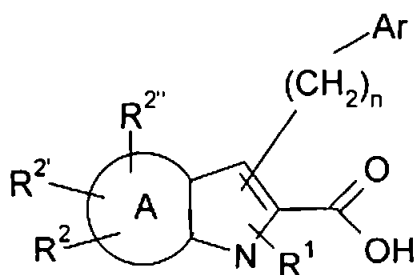


(I)

10 en la que A, Ar, R^1 , R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ y n tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben la quimasa y pueden utilizarse como medicamentos.

15

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrol fusionado de la fórmula (I),



(I)

en la que

A es un anillo bencénico o un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo
10 elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás
15 átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro,
20 ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo

C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxil, alcoxil C₁₋₆, heterociclicil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclicilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, 5. fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxialquilo C₁₋₆, o

Rⁱ es N(R')(R''), N(R')(R'')-alquilo C₁₋₆- o N(R')(R'')- 10 carbonil-alquilo C₁₋₆-, en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclicil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclicilcarbonilo opcionalmente sustituido; o

Rⁱ es R'-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆-, R'-O-CO-N(R'')-alquilo 20 C₁₋₆-, R'-SO₂-N(R'')-alquilo C₁₋₆- o (R')(R'')N-SO₂-N(R''')-alquilo C₁₋₆-, en los que R', R'' y R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclicilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclicil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; 25

R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroal-
5 quilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o heteroalcoxi;

n es un número entero de 0 a 4;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

R^1 es con preferencia hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} ,
10 alcoxi C_{1-6} , carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo
15 C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C_{1-6} ; o

20 R^1 es $N(R')(R'')$, $N(R')(R'')$ -alquilo C_{1-6} - o $N(R')(R'')$ -carbonil-alquilo C_{1-6} -, en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , heteroalquilo, fenil-alquilo
25 C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, hetero-

arilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclicar-
bonilo opcionalmente sustituido; o

R^1 es $R'-O-CO-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} -, $R'-SO_2-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} - o $(R')(R'')N-SO_2-N(R''')$ -alquilo C_{1-6} -, en los que R' , R'' y
5 R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo
formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (ciclo-
alquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , hete-
roalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, heterociclico opcionalmente susti-
10 tuido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, hetero-
aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y heterociclic-
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

La invención se refiere además a un proceso y a un
producto intermedio para la obtención de los compuestos an-
15 teriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos
compuestos, al uso de estos compuestos para la fabricación de
preparaciones farmacéuticas así como a un proceso para la
obtención del compuesto intermedio.

Los compuestos de la fórmula (I) inhiben la quimasa. La
20 quimasa es una serina-proteínasa de un modelo de expresión
limitado estrictamente a una subpoblación de mastocitos
(mastocitos M_{CT}). La quimasa solo se activa después de la
activación y la desgranulación de los mastocitos que
restringe la actividad de la enzima a los tejidos positivos
25 de M_{CT} . La quimasa descompone un gran número de sustratos
patológicamente relevantes (Raymond, W.W., S.W. Ruggles y
col., JBC 278(36), 34517-34524, 2003; con ello puede activar
la angiotensina II, la endotelina, TGF β , IL1, SCF, collagenasa

y degrada proteínas del tipo trombina, FN, APO A1,2. Este modelo hace que la quimasa sea una diana atractiva para las enfermedades alérgicas, inflamatorias y fibróticas. Es cierto que un gran número de estudios de inhibidores de quimasa han
5 tenido éxito en animales y han demostrado su eficacia en animales atópicos, lesiones vasculares y aterosclerosis (Doggrell, S.A., Wanstall J.C., Can. J. Physiol. Pharmacol. 83(2), 123-30, febr. 2005; Lindstedt K.A., Kovanen P.T., Curr. Opin. Lipidol. 15(5), 567-73, oct. 2004; Reed C.E.,
10 Kita H., J. Allergy Clin. Immunol. 114(5), 997-1008, nov. 2004; Takai S. y col., Eur. J. Pharmacol. 501(1-3), 1-8, 6 oct. 2004; Takai S. y col., Trends Pharmacol. Sci. 25(10), 518-22, oct. 2004; Takai S., Miyazaki M., Curr. Vasc. Pharmacol. 1(2), 217-24, jun. de 2003.

15 Por ello, la inhibición de la quimasa parece ser una modalidad útil para el tratamiento de la alergia, el asma, la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de un miembro crítico, los pacientes de placa aterosclerótica vulnerable, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo,
20 la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión de isquemia, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la curación de heridas (quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI).

25 La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I), que son inhibidores de la quimasa.

A menos que se indique lo contrario se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y delimitar los signi-

ficados y alcance de los diversos términos empleados para describir la invención.

El término "halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

5 El término "alquilo C_{1-6} ", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica además con términos tales como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
10 s-butilo, t-butilo. Es más preferido el alquilo C_{1-4} .

El término "heteroalquilo" significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , formilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carboxilo,
15 xilo, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} . Este término se ejemplifica además con restos tales como el 2-hidroxietilo, perfluormetilo, son preferidos los alquilos C_{1-6} sustituidos por un grupo hidroxilo o de uno a tres átomos de
20 halógeno iguales o diferentes.

El término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-.

El término "hidroxilo-alquilo C_{1-6} " significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos hidroxilo, con preferencia por uno.

25 El término "alquilo C_{1-6} halogenado" significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más átomos de halógeno, iguales o diferentes.

El término "cicloalquilo C_{3-7} ", solo o en combinación

con otros grupos, significa un resto hidrocarburo cíclico saturado monovalente de tres a siete átomos de carbono en el anillo, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

El término "alcoxi C_{1-6} ", solo o en combinación con
5 otros grupos, significa el resto $R'-O-$, en el que R' es un alquilo C_{1-6} .

El término "alquenilo C_{2-6} ", solo o en combinación con
otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena
lineal o ramificada que contiene un enlace olefínico y tiene
10 de dos a seis átomos de carbono, p.ej. etenilo, 2-propenilo.

El término "alquinilo C_{2-6} ", solo o en combinación con
otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena
lineal o ramificada que contiene un triple enlace y tiene de
dos a seis átomos de carbono, p.ej. etinilo, 2-propinilo.

15 El término "alquileno C_{0-6} " significa un enlace o un
resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena
lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Alquileno C_0
significa un enlace.

El término "arilo", solo o en combinación con otros
20 grupos, significa un resto fenilo o naftilo, con preferencia
un resto fenilo.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con
otros grupos, significa restos mono- o bicíclicos no
aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno
25 o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O
y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los
demás átomos del anillo son C.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con

otros grupos, significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C.

5 Los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido", solos o en combinación con otros grupos, significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
10 elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo y heteroalcoxi.

El término "resto aromático bicíclico" significa un
15 resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados.

Los restos preferidos de los grupos químicos, cuyas definiciones se han presentado antes, son los ejemplificados específicamente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de
20 adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con
25 ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I), en los que está presente un grupo COOH, pueden formar además sales con bases. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, 5 alcalinotérreas y amónicas, p.ej. la sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica también este tipo de sales. Son preferidas las sales de adición de ácido recién mencionadas.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o 10 circunstancia que se describen a continuación puede ocurrir pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos en los que el hecho o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido con un resto alquilo" significa que el resto alquilo 15 puede estar presente pero no necesariamente y la descripción incluye las situaciones en las que el grupo arilo está sustituido por un grupo alquilo y las situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido por el grupo alquilo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un 20 excipiente que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es en general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye el excipiente que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se emplea en la 25 descripción y reivindicaciones incluye tanto uno como más de un excipiente.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular

pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace de sus átomos o en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, cuando un átomo de carbono está unido a cuatro restos diferentes, es posible la existencia de un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y describirse con las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog o por la manera en la que la molécula hace girar el plano de la luz polarizada y entonces se denomina dextrógira o levógira (es decir, isómero (+) y (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de enantiómero individual o en forma de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene la misma proporción de ambos enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o varios centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, en la descripción o mención de un compuesto concreto en la descripción o en las reivindicaciones se incluyen ambos enantiómeros y también las mezclas de los mismos, racémicas o del tipo que sean. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase el capítulo 4 de "Advan-

ced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, editorial John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

En lo que antecede se ha descrito la definición más amplia de esta invención, pero son preferidos ciertos compuestos de la fórmula (I).

- i) Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que A es a un anillo bencénico o un anillo de piridina, con preferencia a un anillo bencénico.
- 10 ii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que contiene de uno a tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre O, N y S, los demás átomos del
15 anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno. Un heteroarilo preferido es un
20 contiene un heteroátomo en el anillo, elegido entre O, N y S, los demás átomos del anillo son C, que está opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halógeno.
- 25 iii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que n es un número entero de 1 a 4, con mayor preferencia el 1.
- iv) Otro compuesto preferido de la invención es un

compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-5} , carboxilo, heterociclilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o heteroalquilo, o

5 R^1 es $N(R')(R'')-(\text{alquilenos } C_{1-6})-$ o $N(R')(R'')\text{-carbonilalquilo } C_{1-6}-$, en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, fenilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, con mayor preferen-

10 cia R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxiloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , carboxilo o $N(R')(R'')\text{-carbonilalquilo } C_{1-6}-$, en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-6} . R^1 es en especial hidrógeno, metilo,

15 carboxilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo o 2-metoxietilo.

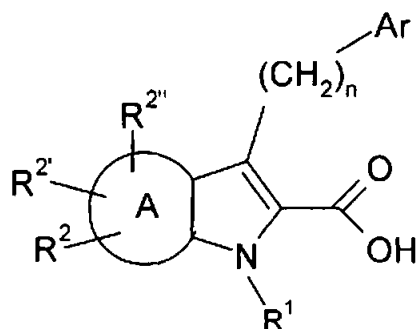
v) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 es $R'\text{-O-CO-N}(R'')\text{-alquilo } C_{1-6}-$, $R'\text{-SO}_2\text{-N}(R'')\text{-alquilo } C_{1-6}-$ o $(R')(R'')\text{N-SO}_2\text{-N}(R''')\text{-alquilo } C_{1-6}-$, en los que R' , R'' y R''' con independencia

20 cia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

vi) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que uno de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ es hidrógeno y los dos restantes con independencia entre sí son

25 hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado o alcoxi C_{1-6} , con mayor preferencia dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno o halógeno. Como halógeno es preferido el flúor.

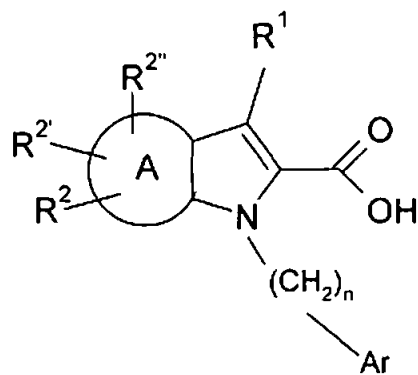
vii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), que es



(Ia),

5 en la que A, Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen los significados definidos antes en el sentido más amplio de la esta invención. A, Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen con preferencia los significados en los anteriores apartados de i) a iv). Ar es con mayor preferencia naftalenilo. R¹ es con mayor prefe-
 10 rencia hidrógeno, carboxil-alquilo C₁₋₆ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆. R², R^{2'} y R^{2''} son con mayor preferencia hidrógeno.

viii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), que es



(Ib),

15

en la que A, Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen los significados definidos antes en el sentido más amplio de la esta inven-

ción. A, Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen con preferencia los significados definidos en los anteriores apartados de i) a iv). R¹ es con mayor preferencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxil-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo o N(R')-(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆-, en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

ix) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), a saber:

- 10 ácido 3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
15 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il-
20 metil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico o
ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
25 carboxílico.

x) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), a saber:

- ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-3-(metanosulfonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 ácido 5-fluor-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 ácido 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-etoximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-cloro-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxicarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 10 ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico o
- 25 ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, según los procedimientos generales de

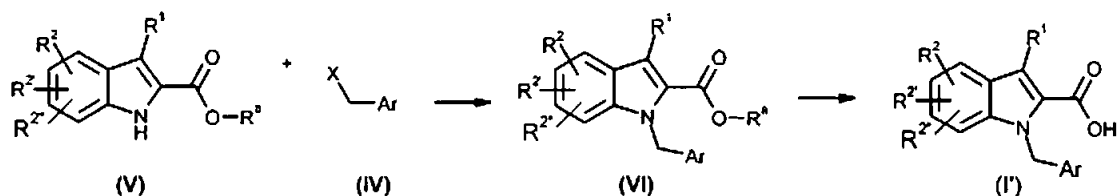
síntesis que se describen a continuación.

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la fórmula (I') pueden obtenerse con arreglo al esquema 1.

5

Esquema 1



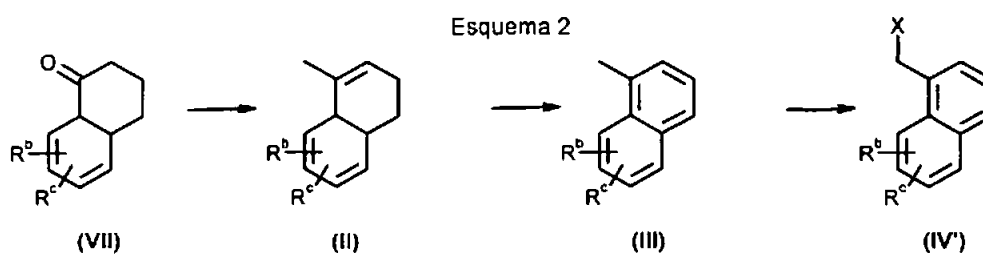
Ar, R¹, R², R^{2'} y R^{2''} y n tienen los significados definidos anteriormente. R^a es metilo o etilo. X es cloro, bromo
10 o yodo.

La reacción de los indoles (V) y los derivados halogeno-metilo (IV) puede efectuarse con una base, p.ej. LiH, KH o con preferencia NaH, en un disolvente del tipo tetrahydrofurano o con preferencia dimetilformamida, entre 0
15 °C y 100 °C, con preferencia entre 20 °C y 60 °C, obteniéndose el éster de indol (VI). La hidrólisis del éster (VI) puede efectuarse con LiOH, KOH o con preferencia NaOH, en un disolvente del tipo H₂O, MeOH o tetrahydrofurano, con preferencia en una mezcla de H₂O y MeOH, obteniéndose los com-
20 puestos de la fórmula (I').

Los expertos en la materia pueden obtener los derivados halogeno-metilo (IV), en los que Ar es naftalenilo, si no son productos comerciales, en bases a sus conocimientos generales. Además, los derivados (IV) pueden obtenerse con
25 arreglo a las siguientes referencias.

- 11) Bailey, Denis M. y col., U.S. 4,169,108, (1982).
- 12) Andrieux, Jean y col., solic. pat. eur. EP709371A1, (1996).
- 13) Karlsson, Olle y col., solic. pat. intern. WO 98/57932A1, 5 (1998).
- 14) Bonnier, Jane Marie y col., Bulletin de la Société Chimique de France (11), 067-9, (1967).
- 15) Mukerjee, Y. N. y col., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 10 24B(9), 985-7, (1985).
- 16) Cui, Dong-Mei y col., Tetrahedron Letters 44(21), 4007-4010, (2003).
- 17) Chapman, Norman B. y col., Journal of the Chemical Society [Section C]: Organic (22), 2747-51, (1968).
- 15 18) Chapman, Norman Bellamy y col., Journal of the Chemical Society [Section C]: Organic (5), 518-22, (1968).
- 19) Saitou, Hiroshi y col., solic. pat. intern. WO 2002/066457A1, (2002).
- 20) Cugnon de Sevrécourt y col., Bulletin de la Société 20 Chimique de France (1-2, Pt. 2), 139-41, (1977).

Por ejemplo, los materiales de partida de la fórmula (IV') pueden obtenerse con arreglo al siguiente esquema 2:



R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitró, ciano, amino o amino
5 mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆. X es cloro, bromo o yodo.

Las tetralonas (VII) pueden estar metiladas y deshidrogenadas, obteniéndose el derivado dihidronaftaleno (II). La aromatización del compuesto (II) puede efectuarse con
10 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona, obteniéndose el derivado metilnaftalenilo (III), que puede clorarse o bromarse empleando la N-clorosuccinimida y la N-bromosuccinimida, respectivamente, obteniéndose los derivados cloro- o bromo-naftalenilo (IV'). Este proceso se describe en G.A. Potter y
15 col., solicitud de patente PCT WO 99/40944, (1999).

Los materiales de partida de la fórmula V son productos comerciales o compuestos que los expertos en la materia pueden obtener en base a sus conocimientos generales. Además, los materiales de partida de la fórmula V pueden obtenerse
20 con arreglo a la bibliografía técnica siguiente:

- 1) Galun, Arjeh y col., Journal of Heterocyclic Chemistry 16(2), 221-4, (1979).
- 2) Collot, Valerie y col., Heterocycles 51(12), 2823-2847, (1999).
- 25 3) Gray, Nancy M. y col., Journal of Medicinal Chemistry 34(4), 1283-92, (1991).
- 4) Brehm, Warren J. y col., Journal of Organic Chemistry 15, 685-7, (1950).

- 5) El-Gendy, Adel A. y col., Archives of Pharmacol. Research
24(1), 21-26, (2001).
- 6) Tani, Masanobu y col., Synlett (9), 931-932, (1996).
- 7) La Colla, Paolo y col., solic. int. PCT WO 2002/083126,
5 (2002).
- 8) Bentley, Jonathan Mark y col., solic. int. PCT WO
2002/010169, (2002).
- 9) Bos, M. y col., European Journal of Medicinal Chemistry
2(3), 253-261, (1997).
- 10) Evanno, Yannick y col., solic. int. PCT WO 98/15552,
(1998).

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la
fórmula (I) son compuestos activos e inhiben la quimasa. Por
consiguiente, estos compuestos impiden la activación de la
15 angiotensina II, la endotelina, TGFb, Il1, SCF, collagenasa y
la degradación de proteínas del tipo trombina, FN, APO A1,2.
Por tanto, pueden utilizarse para el tratamiento y/o
prevención de enfermedades alérgicas, inflamatorias y/o
fibróticas, como son la alergia, asma, enfermedad arterial
20 oclusiva periférica, isquemia crítica de extremidades,
pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina
inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular
izquierda, lesión de reperfusión por isquemia, apoplejía,
cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía
25 diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de
Crohn, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/CLI.

La indicación preferida es la prevención y/o trata-
miento de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas,

...

en particular de la aterotrombosis o del asma.

La invención se refiere, pues, a composiciones farmacéuticas que contienen a compuesto ya definido antes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La invención abarca igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas, infla-
10 matorias y/o fibróticas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la alergia, asma, enfermedad arterial oclusiva periférica, isquemia crítica de extremidades, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, lesión de
15 reperfusión por isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, restenosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/CLI.

La invención se refiere también al uso de los compues-
20 tos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades alérgicas, inflamatorias y/o fibróticas, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la alergia, asma, enfermedad arterial oclusiva periférica,
25 isquemia crítica de extremidades, pacientes con placa aterosclerótica vulnerable, angina inestable, fallo cardíaco congestivo, hipertrofia ventricular izquierda, lesión de reperfusión por isquemia, apoplejía, cardiomiopatía, reste-

nosis, artritis reumatoide, nefropatía diabética, enfermedad del intestino irritable, enfermedad de Crohn, aterotrombosis y/o quemaduras/úlceras en diabetes/CLI. Tales medicamentos contienen un compuesto que ya se ha descrito en páginas 5 anteriores.

La invención se refiere también al proceso y a los compuestos intermedios para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) así como al proceso para la obtención de los compuestos intermedios.

10 La inhibición de la quimasa con los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante el ensayo de sustrato peptídico que se describe a continuación.

Para la quimasa se elige un sustrato que contiene el péptido AAPF de 4 aminoácidos como sustrato estándar de 15 compuestos similares a la quimotripsina (succinil-Ala-Ala-Pro-Phe [7-amino-4-metilcumarina]; Lockhart BE y col., "Recombinant human mast-cell chymase: an improved procedure for expression in *Pichia pastoris* and purification of the highly active enzyme", Biotechnol. Appl. Biochem. publicado 20 en forma de publicación inmediata el 26 de mayo 2004 del manuscrito BA2004/0074)). Se sintetiza el péptido con una pureza del 95% en la empresa Bachem, Bubendorf, Suiza). La quimasa purificada de mastocitos de piel humana se obtiene de la empresa Calbiochem (Merck Biosciences, San Diego, California, EE.UU.). El tampón de ensayo es 0,15 M NaCl, 0,05 M Tris-HCl, 0,05% CHAPS (3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propanosulfonato), 0,1 mg/ml de heparina (heparina sódica, Sigma, mucosa intestinal porcina), 0,02 mM sustrato AAPF, 1

nM quimasa a pH 7,4. Se realiza el ensayo en placas de 96 hoyos (Packard Optiplate), con un volumen de 0,05 ml, a temperatura ambiente. Se indica la actividad de la quimasa con la relación inicial de aumento de fluorescencia a 340/440 nm (excitación / emisión) de la 7-amino-4-metilcumarina libre desprendida del sustrato. La inhibición de la actividad causada por los compuestos inhibidores se lee después de 30 min de pre-incubación con la quimasa a temperatura ambiente en tampón de ensayo sin sustrato AAPF. A continuación se inicia el ensayo con la adición de la concentración indicada de sustrato AAPF.

Los valores IC₅₀ de los compuestos activos de la presente invención se sitúan con preferencia entre 1000 y 0,1 nM, en especial entre 40 y 0,1 nM.

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 5	37
Ejemplo 10	38
Ejemplo 49	17
Ejemplo 55	30
Ejemplo 105	0,8
Ejemplo 106	0,2
Ejemplo 107	1

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de

tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de
5 soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de un modo que ya se familiar a cualquier
10 persona experta en la materia y que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a la forma de administración galénica junto con materiales vehículo o
15 excipientes líquidos o sólidos idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales excipientes idóneos son no solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los
20 materiales excipientes orgánicos. Por consiguiente, pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes idóneos
25 para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sea necesario

su uso en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes
5 idóneos para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales
10 excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

15 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes
20 enmascarantes así como antioxidantes usuales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente y del modo de administración y obviamente deberá
25 ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del

perfil farmacocinético concreto, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación diarias, p.ej. en 1 - 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contendrán de modo conveniente 1-500 mg, con preferencia 1-100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende en modo alguno limitar el alcance de la misma.

10 Ejemplos

Procedimiento general A

Obtención de materiales de partida (IV')

1.1. A una solución de la tetralona (VII) (15 mmoles) en tetrahidrofurano (7,5 ml) se le añade a 0 °C el MeMgI (7,5 ml, 3,0 molar en éter de dietilo) y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 6 h. Se lava la mezcla con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se seca la fase orgánica y se concentra. Se disuelve el residuo en tolueno (20 ml), se añade el ácido tolueñosulfónico (9,0 g) y se calienta la mezcla a 70 °C durante 4 h. Se lava la mezcla con agua, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (n-heptano/AcOEt, 20:1), obteniéndose el derivado dihidronaftaleno (II).

1.2. Se agita a 22 °C durante 3 h una mezcla del derivado dihidronaftaleno (II) (6,0 mmoles) y 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona (6,6 mmoles) en éter de dietilo (15 ml). Se cromatografía la mezcla a través de gel de sílice (n-heptano), obteniéndose el derivado metilnaftaleno (III).

1.3. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 h una mezcla del derivado metilnaftaleno (III) (5,0 mmoles), N-bromo- o N-cloro-succinimida (5,5 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,35 mmoles) en CCl_4 (15 ml). Se filtra la suspensión y se cromatografía el líquido filtrado a través de gel de sílice (n-heptano), obteniéndose los derivados cloro- o bromo-naftalenilo (IV').

Procedimiento general B

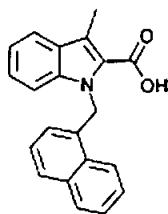
Obtención del derivado ácido 2-carboxílico (I')

10 2.1. A una solución del éster metílico o etílico del indol (V) (9,0 mmoles) en dimetilformamida (100 ml) se le añade a 22 °C el NaH (al 55-65% en aceite, 9,6 mmoles) y se continúa la agitación hasta que cesa el desprendimiento de gas (30 min). Se trata la mezcla con los derivados halogeno-
15 metilo (IV) (9,6 mmoles) y se continúa la agitación a 50 °C durante 3 h. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa de NH_4Cl y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (n-heptano/ AcOEt , 4:1), obteniéndose
20 el éster de indol (VI).

2.2. Se trata una solución del éster de indol (VI) (7,8 mmoles) en etanol (300 ml) con NaOH (4 N, 65 ml) y se continúa la agitación a 60 °C durante 1 h. Se concentra la solución, se reparte el residuo entre HCl acuoso y AcOEt , se
25 concentra la fase orgánica y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose el derivado ácido indol-2-carboxílico (I').

Ejemplo 1

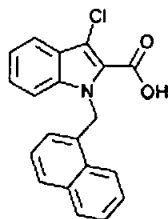
ácido 3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



5 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar
el 3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-
naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose
el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
314,1 ([M-H]⁻).

10 Ejemplo 2

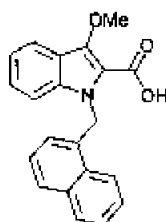
ácido 3-cloro-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



15 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar
el 3-cloro-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-
naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose
el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
334,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 3

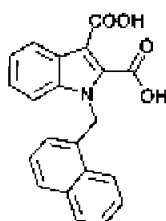
20 ácido 3-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 1) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 332,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 4

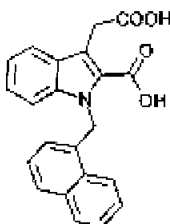
ácido 1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2,3-dicarboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar 1H-indol-2,3-dicarboxilato de dimetilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 344,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 5

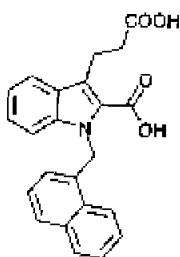
ácido 3-carboximetil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2,3-dicarboxilato de dietilo (bibliografía técnica 2) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 358,9 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 6

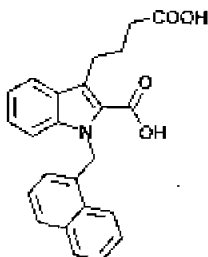
ácido 3-(2-carboxi-etil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-(2-etoxycarbonil-etil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 372,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 7

ácido 3-(3-carboxi-propil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



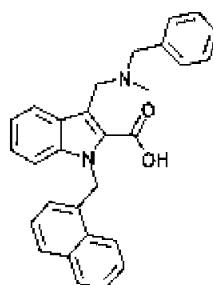
Se esterifica el ácido 3-(3-carboxi-propil)-1H-indol-2-carboxílico (bibliografía técnica 3) empleando HCl/MeOH, de

este modo se obtiene el 3-(3-metoxycarbonil-propil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo.

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-(3-metoxycarbonil-propil)-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 386,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 8

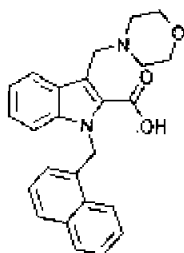
ácido 3-[(bencil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-[(bencil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 4) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM = 433,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 9

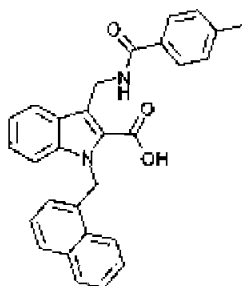
ácido 3-morfolin-4-ilmetil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 5) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 399,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 10

ácido 3-[(4-metil-benzoilamino)-metil]-1-naftalen-1-il-metil-1H-indol-2-carboxílico

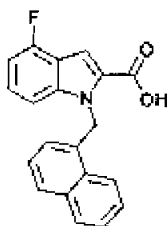


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-[(4-metil-benzoilamino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 447,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 11

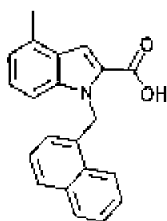
ácido 4-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4-fluor-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido.
EM = 318,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 12

ácido 4-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

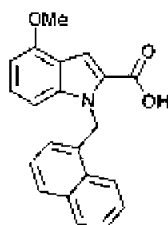


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido.
15 EM = 314,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 13

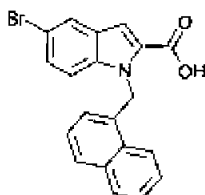
ácido 4-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromo-
metil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obte-
5 niéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo
pálido. EM = 330,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 14

ácido 5-bromo-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico

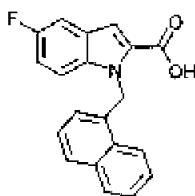


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-
naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose
el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
15 380,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 15

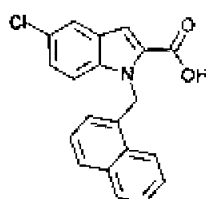
ácido 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
5 318,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 16

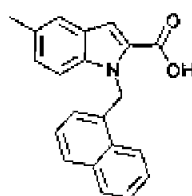
ácido 5-cloro-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



10 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
334,0 ($[M-H]^+$).

15 Ejemplo 17

ácido 5-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico

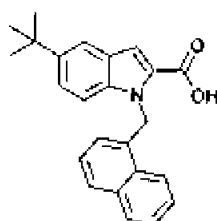


Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar
20 el 5-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose

el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 314,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 18

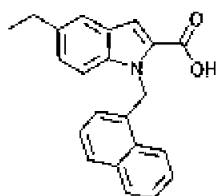
ácido 5-tert-butil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
5 carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-tert-butil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido. EM = 356,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 19

ácido 5-etil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



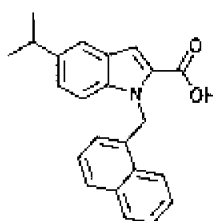
15

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-etil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido. EM = 328,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 20

ácido 5-isopropil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-

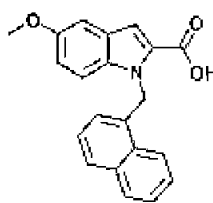
carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-isopropil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromo-5 metil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido. EM = 342,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 21

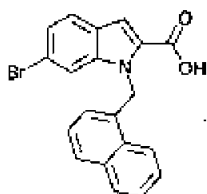
ácido 5-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 330,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 22

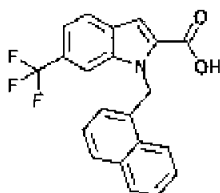
ácido 6-bromo-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 380,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 23

ácido 1-naftalen-1-ilmetil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico

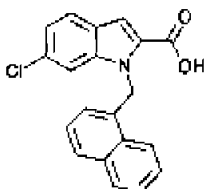


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 368,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 24

ácido 6-cloro-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

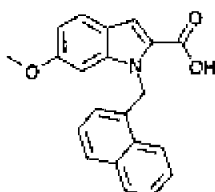


Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido.

5 EM = 334,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 25

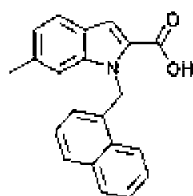
ácido 6-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



10 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 330,1 ($[M-H]^+$).

15 Ejemplo 26

ácido 6-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

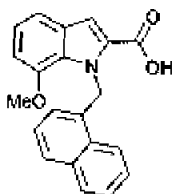


20 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose

el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 314,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 27

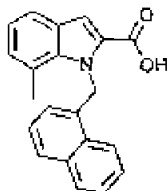
ácido 7-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
5 lico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 7-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 6) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el
10 producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 330,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 28

ácido 7-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxí-
lico



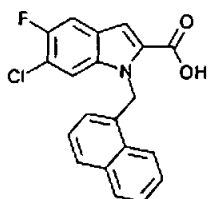
15

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 7-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM =
20 314,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 29

ácido 6-cloro-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-

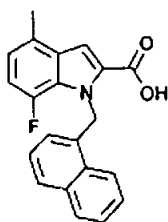
carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6-cloro-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 7) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 352,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 30

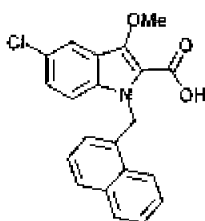
ácido 7-fluor-4-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
10 carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 7-fluor-4-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 8) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 332,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 31

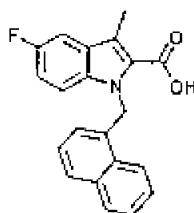
ácido 5-cloro-3-metoxi-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-cloro-3-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 9) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 364,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 32

ácido 5-fluor-3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



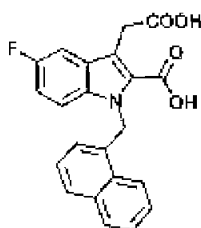
10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-fluor-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 332,1 ([M-H]⁻).

15

Ejemplo 33

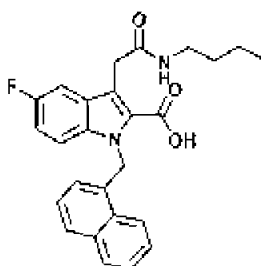
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-etoxycarbonilmetil-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 10) con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 376,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 34

ácido 3-butylcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



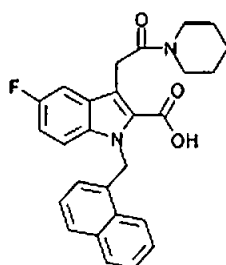
34.1 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una mezcla del ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 34, 0,5 g) en cloruro de acetilo (6,2 ml). Se concentra la solución y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona en forma de sólido amarillo pálido. EM = 377,4 ([M+NH₄]⁺).

34.2. A una solución de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (1,0 mmoles) en

CH_2Cl_2 (3 ml) se le añade la n-butilamina (5 mmoles) y se continúa la agitación a 60 °C hasta que finaliza la reacción. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre HCl acuoso y AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose el ácido 3-butylcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 431,4 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo 35

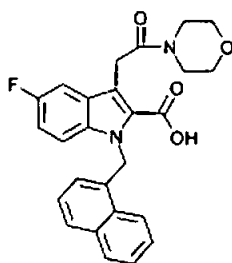
ácido 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-3-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con la piperidina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 445,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 36

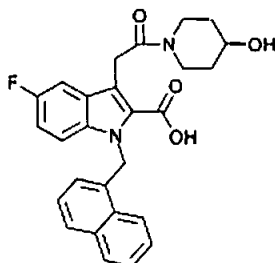
ácido 5-fluor-3-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con morfolina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 447,0 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 37

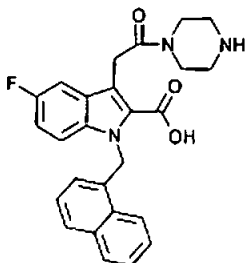
ácido 5-fluor-3-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-10 4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con 4-hidroxipiperidina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 461,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38

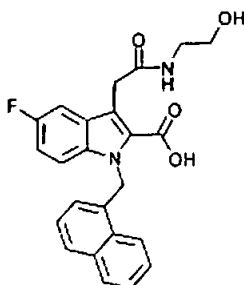
ácido 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-3-(2-oxo-2-pipera-15 zin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-20 4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con piperazina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 446,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

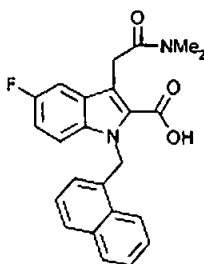
ácido 5-fluor-3-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



5 Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con etanolamina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 421,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40

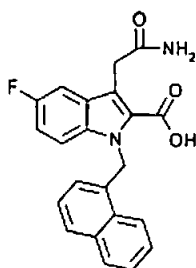
10 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.)
15 con dimetilamina a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 403,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 41

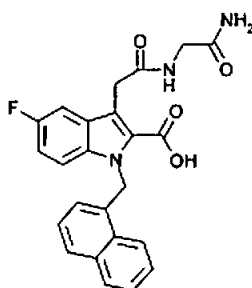
ácido 3-carbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con amoníaco a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 375,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 42

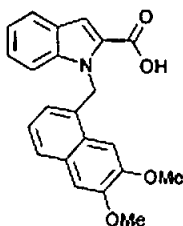
ácido 3-[(carbamoylmethyl-carbamoyl)-methyl]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 34.1.) con glicinamida a 22 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma incolora. EM = 432,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 43

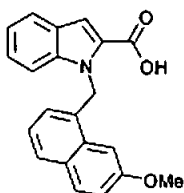
ácido 1-(6,7-dimetoxi-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-clorometil-6,7-dimetoxi-naftaleno (bibliografía técnica 11) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM = 360,0 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 44

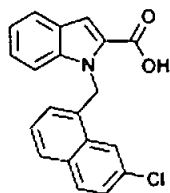
ácido 1-(7-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-clorometil-7-metoxi-naftaleno (bibliografía técnica 12) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 330,1 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 45

ácido 1-(7-cloro-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



45.1. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.1), se hace reaccionar la 7-cloro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (bibliografía técnica 13) con MeMgI, obteniéndose el 6-cloro-

4-metil-1,2-dihidro-naftaleno en forma de aceite amarillo. EM = 178,0 ($[M]^+$).

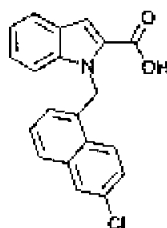
45.2. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.2.) se hace reaccionar el 6-cloro-4-metil-1,2-dihidro-naftaleno con 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona, obteniéndose el 7-cloro-1-metil-naftaleno en forma de aceite incoloro.

45.3. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 7-cloro-1-metil-naftaleno con N-bromosuccinimida, obteniéndose el 1-bromometil-7-cloro-naftaleno en forma de sólido blanco. EM = 253,9 ($[M]^+$).

45.4. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-7-cloro-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose ácido 1-(7-cloro-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 334,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 46

ácido 1-(6-cloro-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

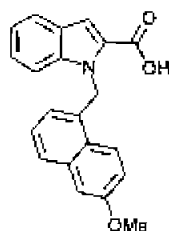


20

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 6-cloro-1-clorometil-naftaleno (bibliografía técnica 14) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 334,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 47

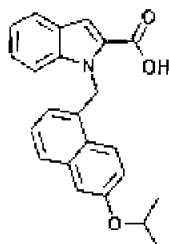
ácido 1-(6-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



5 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-6-metoxinaftaleno (bibliografía técnica 15) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 330,1 ([M-H]⁻).

10 Ejemplo 48

ácido 1-(6-isopropoxi-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



48.1. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.1) se hace reaccionar la 6-isopropoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona con MeMgI, obteniéndose 7-isopropoxi-4-metil-1,2-dihidronaftaleno en forma de aceite incoloro. EM = 203,4 ([M+H]⁺).

48.2. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.2.) se hace reaccionar el 7-isopropoxi-4-metil-1,2-dihidronaftaleno con 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona, obteniéndose el

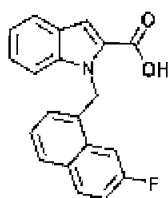
6-isopropoxi-1-metil-naftaleno en forma de aceite pálido. EM = 201,3 ($[M+H]^+$).

48.3. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 6-isopropoxi-1-metil-naftaleno con la N-bromosuccinimida, obteniéndose el 1-bromometil-6-isopropoxi-naftaleno en forma de aceite incoloro. EM = 279,1 ($[M-H]^+$).

48.4. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-6-isopropoxi-naftaleno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el ácido 1-(6-isopropoxi-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 358,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 49

15 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



49.1. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.1) se hace reaccionar la 7-fluor-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (bibliografía técnica 16) con MeMgI, obteniéndose el 6-fluor-4-metil-1,2-dihidro-naftaleno en forma de aceite incoloro.

49.2. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.2.) se hace reaccionar el 6-fluor-4-metil-1,2-dihidro-naftaleno con 3,4,5,6-tetracloro-1,2-benzoquinona, obteniéndose el 7-

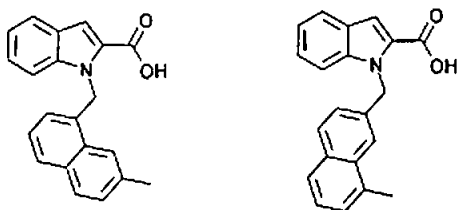
fluor-1-metil-naftaleno en forma de aceite incoloro. EM = 160,1 ($[M]^+$).

49.3. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 7-fluor-1-metil-naftaleno con N-
5 bromosuccinimida, obteniéndose 1-bromometil-7-fluor-naftaleno en forma de sólido blanco. EM = 238,1 ($[M]^+$).

49.4. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromo-
metil-7-fluor-naftaleno y se hidroliza el producto resul-
10 tante, obteniéndose el ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 318,0 ($[M-H]^+$).

Ejemplos 50 y 51

ácido 1-(7-metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carbo-
15 xílico y ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



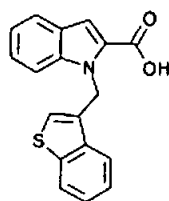
50/51.1. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 1,7-dimetil-naftaleno con la N-
20 bromosuccinimida, obteniéndose una mezcla 2:1 inseparable de 1-bromometil-7-metil-naftaleno y 7-bromometil-1-metil-naftaleno.

50/51.2. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con la mezcla
25 2:1 de 1-bromometil-7-metil-naftaleno y 7-bromometil-1-metil-

naftaleno y se separan los ésteres resultantes por cromatografía (ciclohexano/AcOEt 20:1) y posterior hidrólisis, obteniéndose el ácido 1-(7-metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (primer eluido de la cromatografía en forma de éster) en forma de sólido blanco, EM = 314,1 ($[M-H]^+$); y el ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 314,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 52

ácido 1-benzo[b]tiofen-3-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

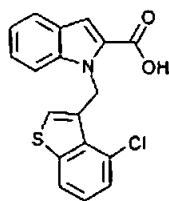


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-clorometil-benzo[b]tiofeno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 306,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 53

ácido 1-(4-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

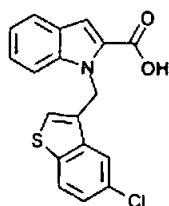


20 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-4-clorobenzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 17) y se hidroliza el

producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 340,0 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 54

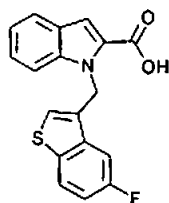
ácido 1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-
5 carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-cloro-benzo[b]tiofeno y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 340,0 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 55

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



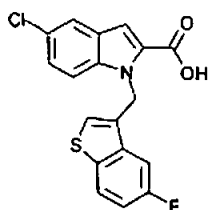
15

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM = 324,0 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 56

ácido 5-cloro-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-

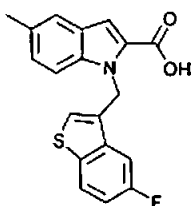
indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 358,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 57

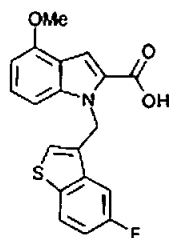
ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 338,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 58

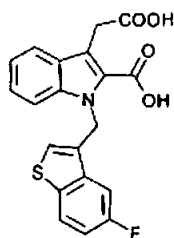
ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo con 3-bromo-
metil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se
5 hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM = 354,0 ([M-H]⁻).

Ejemplo 59

ácido 3-carboximetil-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilme-
til)-1H-indol-2-carboxílico

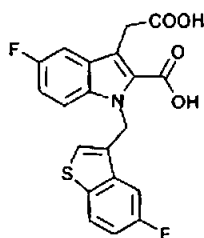


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2,3-dicarboxilato de dietilo (bibliografía técnica 2) con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se hidroliza el producto resultante, obte-
15 niéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.
EM = 382,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 60

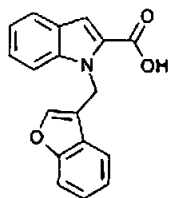
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-
3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-etoxycarbonilmetil-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de etilo (bibliografía técnica 10) con 3-bromometil-5-fluor-ben-
5 zo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 400,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 61

ácido 1-benzofuran-3-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

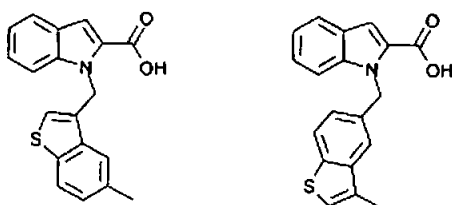


10

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-benzofurano (bibliografía técnica 19) y se hidroliza el producto resultante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
15 sólido blanco. EM = 290,2 ($[M-H]^+$).

Ejemplos 62 y 63

ácido 1-(5-metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico y ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

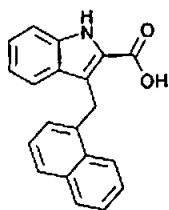


62/63.1. Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 3,5-dimetil-benzo[b]tiofeno con N-bromosuccinimida, obteniéndose una mezcla 2:1 inseparable de 3-bromometil-5-metil-benzo[b]tiofeno y 5-bromometil-3-metil-benzo[b]tiofeno.

62/63.2. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 1H-indol-2-carboxilato de etilo con la mezcla 2:1 de 3-bromometil-5-metil-benzo[b]tiofeno y 5-bromometil-3-metil-benzo[b]tiofeno y se separan los ésteres resultantes por cromatografía (n-heptano/AcOEt 20:1) y posterior hidrólisis, obteniéndose el ácido 1-(5-metil-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (primer eluido de la cromatografía en forma de éster) en forma de sólido amarillo pálido, EM = 320,1 ([M-H]⁻); y el ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco, EM = 320,3.

Ejemplo 64

ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



20

64.1. A una solución del cloruro de naftaleno-1-carbonilo (3,43 g) y AlCl₃ (2,40 g) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se

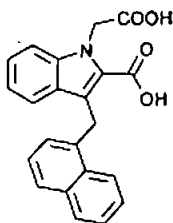
le añade a 0 °C una solución de 1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,70 g) en 1,2-dicloroetano (7 ml) y se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se reparte la mezcla entre agua enfriada con hielo y AcOEt, se lava la fase orgánica con Na₂CO₃ acuoso, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (n-heptano/AcOEt, 5:1), obteniéndose el 3-(naftaleno-1-carbonil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo pálido. EM = 344,1 ([M+H]⁺).

10 64.2. A una solución de 3-(naftaleno-1-carbonil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,81 g) en ácido trifluoracético (3,6 ml) se le añade trietilsilano (1,5 ml) y se continúa la agitación a 22 °C durante 21 h. Se filtra la suspensión, se lava el residuo con n-heptano y se seca, obteniéndose el 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 328,1 ([M-H]⁻).

64.3. Se hidroliza el 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 300,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 65

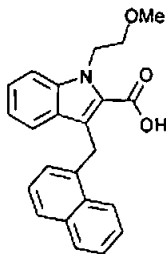
ácido 1-carboximetil-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



A una solución del 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (50 mg, del ejem. 64.2.) en dimetilformamida (1,5 ml) se le añade el NaH (1,3 eq.), se agita la mezcla a 22 °C durante 30 min. y se enfría a 0 °C. Se le
5 añade bromoacetato de etilo (33 mg), se agita la mezcla durante 2 h y se reparte entre NH₄Cl acuoso y AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (n-heptano/AcOEt, 10:1), obteniéndose el 1-etoxicarbonilmetil-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
10 carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 358,2 ([M-H]⁻).

Ejemplo 66

15 ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

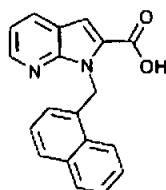


A una solución de 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (170 mg, del ejem. 64.2.) en dimetilformamida (1,0 ml) se le añade el NaH (1,3 eq.) y se agita la
20 mezcla a 22 °C durante 30 min. Se añade el 1-bromo-2-metoxietano (99 mg), se agita la mezcla durante 17 h y se reparte entre NH₄Cl acuoso y AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de

sílice (n-heptano/AcOEt, 20:1), obteniéndose el 1-(2-metoxi-
etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo,
que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento
general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado
5 en forma de semisólido blanco. EM = 358,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 67

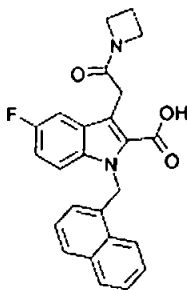
ácido 1-naftalen-1-ilmetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-
carboxílico



10 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar
el 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de etilo (Adams,
David Reginald y col., solic. int. PCT WO 2000/044753, 2000)
con 1-bromometil-naftaleno y se hidroliza el producto resul-
tante, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
15 sólido blanco. EM = 301,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 68

ácido 3-(2-azetidin-1-il-2-oxo-etil)-5-fluor-1-nafta-
len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

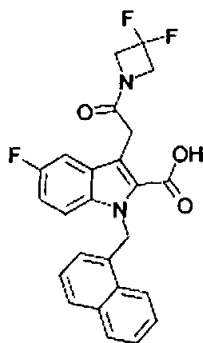


68.1. Se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una mezcla de 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 33, 0,5 g) en cloruro de acetilo (6,2 ml). Se concentra la solución y se tritura el
5 residuo con éter de dietilo, obteniéndose la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona en forma de sólido amarillo pálido. EM = 377,4 ($[M+NH_4]^+$).

68.2. A una solución de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (1,0 mmol) en
10 CH_2Cl_2 (3 ml) se le añade azetidina (5 mmoles) y se continúa la agitación a 22 °C hasta que finaliza la reacción. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre HCl acuoso y AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se tritura el residuo con éter de dietilo, obteniéndose el ácido 3-(2-
15 azetidín-1-il-2-oxo-etil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 417,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 69

ácido 3-[2-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-5-
20 fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

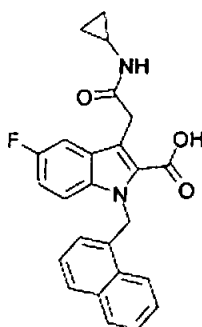


Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.)

a 22°C con clorhidrato de 3,3-difluor-azetidina y NEt_3 ,
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido
blanco. EM = 450,9 ($[\text{M-H}]^-$).

Ejemplo 70

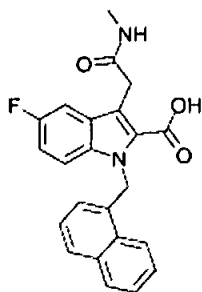
5 ácido 3-ciclopropilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-
ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-
4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.)
10 a 22°C con ciclopropilamina, obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 415,0 ($[\text{M-H}]^-$).

Ejemplo 71

ácido 5-fluor-3-metilcarbamoilmetil-1-naftalen-1-ilme-
til-1H-indol-2-carboxílico



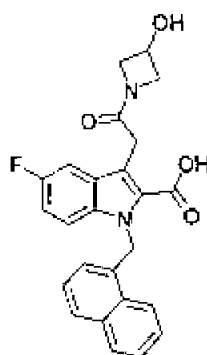
15

Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-
4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.)

a 22°C con metilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 389,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 72

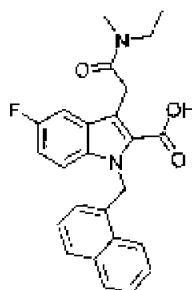
ácido 5-fluor-3-[2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2-oxo-
5 etil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-
4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.)
a 22°C con azetidín-3-ol y NEt₃, obteniéndose el compuesto
10 epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 431,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 73

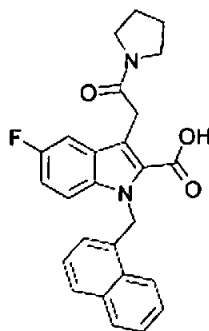
ácido 3-[(etil-metil-carbamoil)-metil]-5-fluor-1-nafta-
len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



15 Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-
4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.)
a 22°C con etilmetilamina, obteniéndose el compuesto epigra-
fiado en forma de sólido blanco. EM = 417,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 74

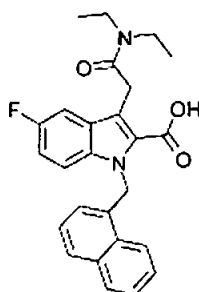
ácido 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico



5 Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.) a 22°C con pirrolidina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 429,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 75

10 ácido 3-dietilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

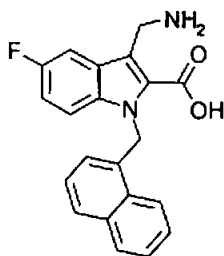


15 Se abre el anillo de la 6-fluor-9-naftalen-1-ilmetil-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona (del ejemplo 68.1.) a 22°C con dietilamina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 433,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 76

ácido 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-in-

dol-2-carboxílico



76.1. Se agita a 22°C durante 10 min una mezcla de POCl₃ (0,79 ml) y N-metilformanilida (1,07 ml). A sólido
5 formado se le añade una solución de 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,00 g, del ejemplo 15) en 1,2-dicloroetano (25 ml) y se agita la solución a la temperatura de reflujo durante 5 h. Se vierte la solución sobre una solución de agua enfriada con hielo (40 ml) que
10 contiene acetato sódico (4,6 g) y se continúa la agitación a 22° durante 2 h. Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen los extractos, se secan, se concentran y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con n-heptano/AcOEt (10:1), obteniéndose el 5-
15 fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido incoloro. EM = 376,4 ([M+H]⁺).

76.2. A una suspensión del 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,16 g) en EtOH (35 ml) se le añade a 22°C la piridina (8,0 ml) y el clorhidrato de la hidroxilamina (0,54 g) y se calienta la mezcla a
20 la temperatura de reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre HCl 1 N y éter de t-butilmetilo. Se seca la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el 5-fluor-3-(hidroxiimino-metil)-1-naftalen-1-

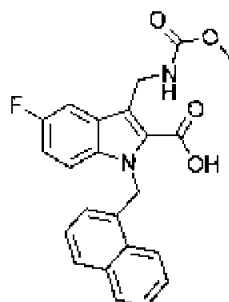
ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de espuma incolora. EM = 391,1 ($[M+H]^+$).

76.3. A una solución del 5-fluor-3-(hidroxiimino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,17 g) en AcOH (75 ml) se le añade a 22°C el acetato sódico (4,9 g), después en porciones cinc en polvo (0,78 g) y se continúa la agitación a 22°C durante 3 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre NaOH acuoso 2 N enfriado con hielo y éter de t-butilmetilo. Se extrae la fase acuosa
10 varias veces; se reúnen las fases orgánicas, se secan y se concentran. Se disuelve el residuo en EtOH saturado con HCl (10 ml), se agita la solución a 22°C durante 16 h y se concentra de nuevo. Se suspende el residuo en éter de t-butilmetilo y se filtra la suspensión, obteniéndose el 3-
15 aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno en forma de sólido amarillo. EM = 377,3 ($[M+H]^+$).

76.4. Se hidroliza el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de
20 hidrógeno, del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose clorhidrato del ácido 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM = 347,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 77

25 ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

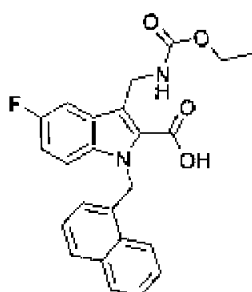


77.1. A una suspensión de 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3., 0,2 mmoles) en di-
 5 clorometano (2,0 ml) se le añade a 22°C cloroformiato de metilo (0,22 mmoles) y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se lava la mezcla con HCl acuoso 1 N, se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con n-heptano/AcOEt, obteniéndose el 5-
 10 fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido incoloro. EM = 435,4 ([M+H]⁺).

77.2. Se hidroliza el 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo
 15 del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM = 405,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 78

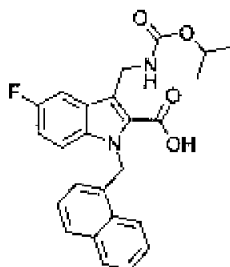
20 ácido 3-(etoxycarbonilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con cloroformiato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-(etoxi-carbonilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM
10 = 419,5 ([M-H]⁺).

Ejemplo 79

ácido 5-fluor-3-(isopropoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

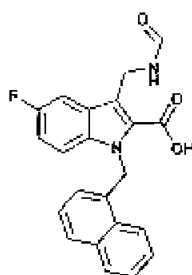


15 Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con cloroformiato de isopropilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-3-(isopropoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-20 1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo

descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2),
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido
amarillo pálido. EM = 433,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 80

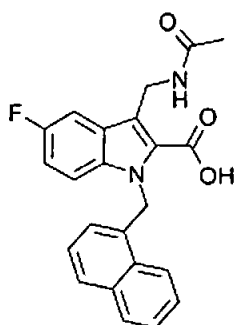
5 ácido 5-fluor-3-formilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-
1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-
1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de
10 hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con formiato de 4-nitrofenilo
del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-
fluor-3-formilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en
el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el
15 compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 375,5
($[M-H]^+$).

Ejemplo 81

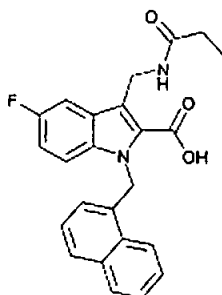
ácido 3-(acetilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilme-
til-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76,3.) con cloruro de acetilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-(acetilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 389,5 ($[M-H]^+$).

10 Ejemplo 82

ácido 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-3-(propionilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico

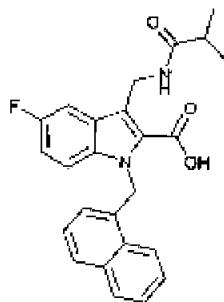


Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76,3.) con cloruro de propionilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-3-(propionilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el

procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 403,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 83

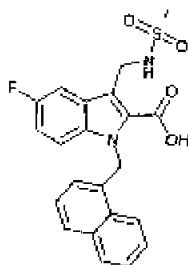
5 ácido 5-fluor-3-(isobutirilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con cloruro de i-butirilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose 5-fluor-3-(isobutirilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 417,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 84

ácido 5-fluor-3-(metanosulfonilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

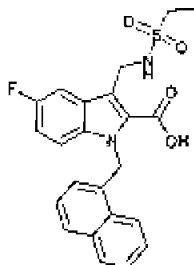


Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con cloruro de metanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-3-(isobutirilamino-metil)-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido.

EM = 425,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 85

ácido 3-(etanosulfonilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

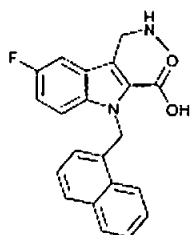


Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno (del ejemplo 76.3.) con cloruro de etanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-(etanosulfonilamino-metil)-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo

descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 439,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 86

5 ácido 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

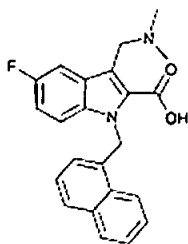


86.1. A una solución del 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 76.1.,
10 0,60 g) en MeOH (5,0 ml), AcOH (0,92 ml), tetrahidrofurano (2,0 ml) y metil-amina (2 M en THF, 3,2 ml) se le añade en porciones el Na(CN)BH₃ (202 mg) y se continúa la agitación a 22°C durante 3 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre HCl acuoso 1 N y diclormetano. Se ajusta el pH
15 de la fase acuosa a 11 con NaOH, se extrae con diclorometano, se seca y se concentra, obteniéndose el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de aceite incoloro. EM = 391,3 ($[M+H]^+$).

86.2. Se hidroliza el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo
20 descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM = 361,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 87

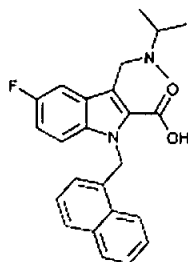
ácido 3-dimetilaminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



5 Se hace reaccionar el 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 76.1.) con dimetil-amina del modo descrito en el ejemplo 86.1., obteniéndose el 3-dimetilaminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del
10 modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 375,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 88

ácido 5-fluor-3-[(isopropil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico
15 talen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

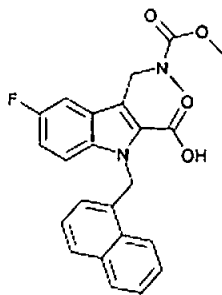


Se hace reaccionar el 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 76.1.) con i-propilmetil-amina del modo descrito en el ejemplo
20 86.1., obteniéndose el 5-fluor-3-[(isopropil-metil-amino)-

metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 403,5 ($[M-H]^+$).

5 Ejemplo 89

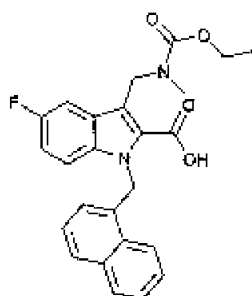
ácido 5-fluor-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 86.1.) con cloroformiato de metilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM = 419,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 90

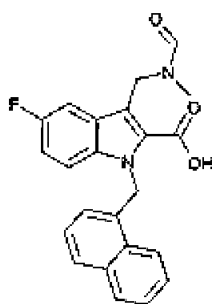
ácido 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 86.1.) con cloroformiato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 433,5 $([M-H]^+)$.

10 Ejemplo 91

ácido 5-fluor-3-[(formil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

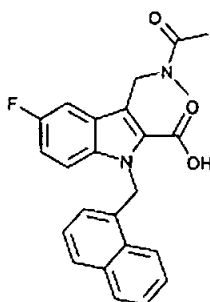


Se hace reaccionar el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 86.1.) con formiato de 4-nitrofenilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-3-[(formil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento

general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 389,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 92

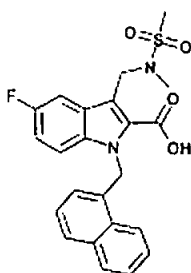
ácido 3-[(acetil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-nafta-
5 len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 86.1.) con cloruro de acetilo del modo descrito en el
10 ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-[(acetil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. EM = 403,5 ($[M-H]^+$).

15 Ejemplo 93

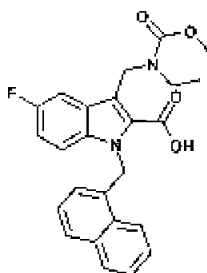
ácido 5-fluor-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 5-fluor-3-metilaminometil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 86.1.) con cloruro de metanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 439,4 ([M-H]⁺).

Ejemplo 94

10 ácido 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

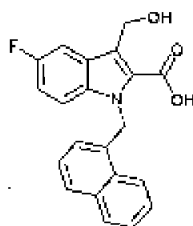


Se hace reaccionar el 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 76.1.) con etil-amina del modo descrito en el ejemplo 86.1., obteniéndose el 3-etilaminometil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hace reaccionar con cloroformiato de metilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-

2-carboxílico en forma de sólido blanco mate. EM = 433,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 95

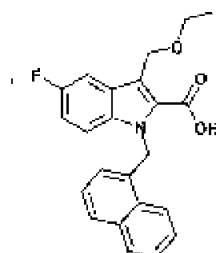
ácido 5-fluor-3-hidroximetil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



Se reduce el 5-fluor-3-formil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, (del ejemplo 76.1.) del modo descrito en el ejemplo 86.1. pero sin la adición de una amina, obteniéndose el 5-fluor-3-hidroximetil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 348,3 ($[M-H]^+$).

15 Ejemplo 96

ácido 3-etoximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico

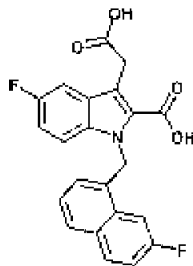


A una solución de 5-fluor-3-hidroximetil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (51 mg, del ejemplo 95) en diclorometano (0,5 ml) se le añaden 10 mg de isocia-

nato de etilo y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h.
Se añade la 4-dimetilaminopiridina (17 mg) y se continúa la
agitación a 22°C durante 4 días. Se cromatografía la mezcla a
través de gel de sílice con n-heptano/AcOEt (1:1),
5 obteniéndose el 3-etilcarbamoiloximetil-5-fluor-1-naftalen-1-
ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido
incoloro. EM = 471,3 ($[M+Na]^+$). Se disuelve el producto en
EtOH (1 ml), se diluye con NaOH acuoso 1N (0,187 ml) y se
calienta la mezcla a 45°C durante 1 h. Se acidifica la mezcla
10 con AcOH y se purifica por HPLC (RP-18, CH₃CH/H₂O, gradien-
te), obteniéndose el ácido 3-etoximetil-5-fluor-1-naftalen-1-
ilmetil-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM
= 376,5 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 97

15 ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-il-
metil)-1H-indol-2-carboxílico

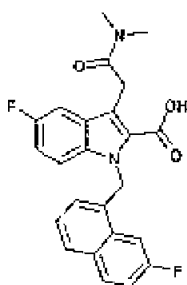


Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar
el 3-etoxicarbonilmetil-5-fluor-1H-indol-2-carboxilato de
20 etilo (bibliografía técnica 10) con 1-bromometil-7-fluor-
naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose el 3-etoxicarbo-
nilmetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-
carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en
el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido

3-carboximetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 394,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 98

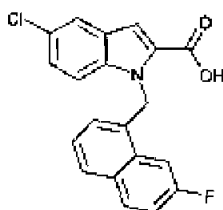
5 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 97) en la 6-fluor-9-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4,9-dihidropirano[3,4-b]indol-1,3-diona del modo descrito en el ejemplo 68.1., que se convierte con arreglo al ejemplo 68.2. pero empleando la dimetil-amina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 421,0 ([M-H]⁻).

15 Ejemplo 99

ácido 5-cloro-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

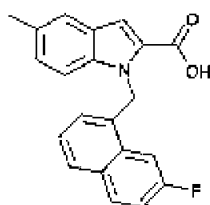


Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-

7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose el 5-cloro-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 352,2 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 100

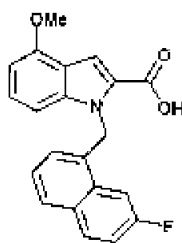
ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico



10 Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 332,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 101

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

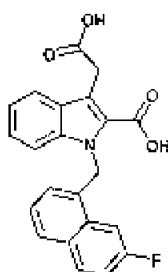


20

Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 1-bromometil-7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 348,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 102

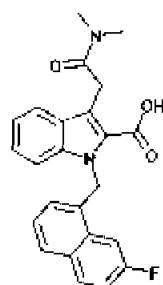
ácido 3-carboximetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-metoxicarbonilmetil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (obtenido con la bibliografía técnica 2) con 1-bromometil-7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-metoxicarbonilmetil-1H-indol-2-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2) para obtener el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 375,9 ([M-H]⁻).

Ejemplo 103

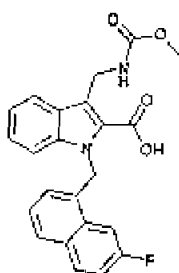
ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el ácido 3-carboximetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 102) en la 9-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona del modo descrito en el ejemplo 68.1. que se convierte con arreglo al ejemplo 68.2. pero utilizando la dimetil-amina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 403,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 104

10 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonil-amino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



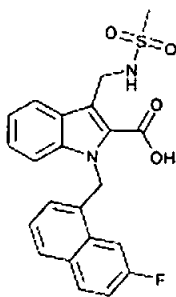
104.1. Se convierte el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 49.4.) en el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 76.1.

104.2. Se convierte el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el 3-aminometil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl del modo descrito en el ejemplo 76.2. y 76.3.

104,3. Se convierte el 3-aminometil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl en el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 405,5 ($[M-H]^-$).

10 Ejemplo 105

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonil-amino-metil)-1H-indol-2-carboxílico

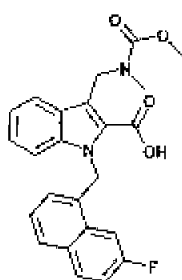


Se hace reaccionar el 3-aminometil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl (del ejemplo 104.2.) con cloruro de metanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 425,4 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 106

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbo-

nil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico

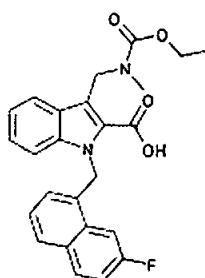


106.1. Se convierte el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-
3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 104.1.)
5 en el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-in-
dol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl del modo descrito en
el ejemplo 86.1.

106.2. Se hace reaccionar el 1-(7-fluor-naftalen-1-il-
metil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal
10 con HCl con el cloroformiato de metilo del modo descrito en
el ejemplo 77.1., obteniéndose el 1-(7-fluor-naftalen-1-il-
metil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-car-
boxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el
procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 1-
15 (7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-
'metil]-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM =
419,5 ([M-H]⁻).

Ejemplo 107

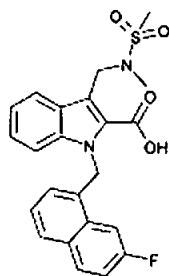
ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-(7-fluor-
20 naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Se hace reaccionar el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl con el cloroformiato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón pálido. EM = 433,4 ([M-H]⁺).

10 Ejemplo 108

ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico

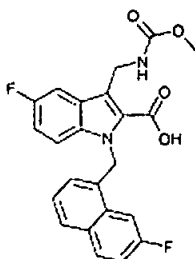


Se hace reaccionar el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl con cloruro de metanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedi-

miento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 439,5 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 109

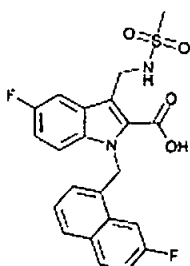
ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxi-
5 carbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl (obtenido con arreglo al método descrito en el ejemplo
10 104.2.) en el 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido inco-
15 loro. EM = 423,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 110

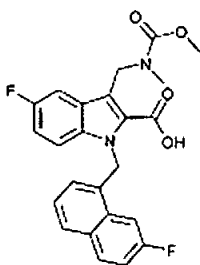
ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl (obtenido con arreglo al método descrito en el ejemplo 104.2.) en el 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(meta-nosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 443,5 ($[M-H]^+$).

10 Ejemplo 111

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico

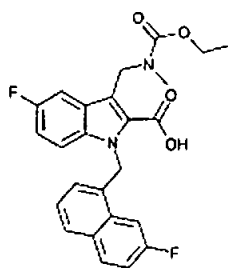


Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl (obtenido con arreglo al método descrito en el ejemplo 104,2.) en el 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 437,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 112

ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-

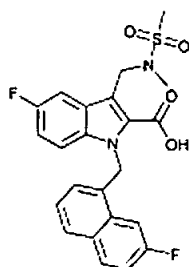
(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl
5 (obtenido con arreglo al método descrito en el ejemplo 104.2.) en el 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2),
10 obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 451,5 ([M-H]⁺).

Ejemplo 113

ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico



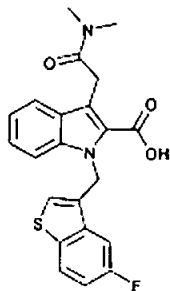
15

Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con HCl
(obtenido con arreglo al método descrito en el ejemplo 104,2.) en el 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de
20

etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 457,4 ($[M-H]^+$).

5 Ejemplo 114

 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

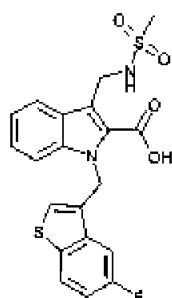


10

 Se convierte el ácido 3-carboximetil-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 59) en el 9-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona del modo descrito en el ejemplo 15 68.1. que se convierte con arreglo al ejemplo 68.2. pero empleando la dimetil-amina, obteniéndose el ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 409,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 115

20 ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



115.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18),
5 obteniéndose el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 382,3 ($[M+H]^+$).

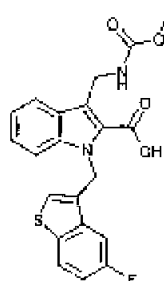
115.2. Con arreglo a los ejemplos 76.2 y 76.3 se convierte el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-
10 indol-2-carboxilato de etilo en el 3-aminometil-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno, obtenido en forma de sólido amarillo pálido.

115.3. Se convierte el 3-aminometil-1-(5-fluor-benzo-
15 [b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno, en el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem.
20 2.2), obteniéndose el ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM = 431,3 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 116

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metoxi-

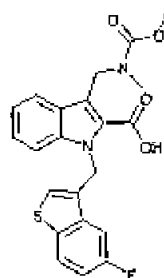
carbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 115.1.)
5 en el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metoxycarbonil-amino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 411,3 ([M-
10 H]⁻).

Ejemplo 117

ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-((metoxycarbonil-metil-amino)-metil)-1H-indol-2-carboxílico

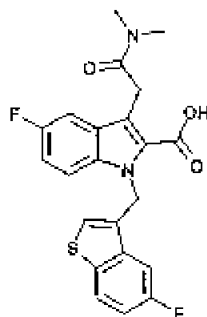


117.1. Se convierte el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 115.1.) en el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 86.1.

117.2. Se convierte el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo
5 descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 425,5 ($[M-H]^+$).

10 Ejemplo 118

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

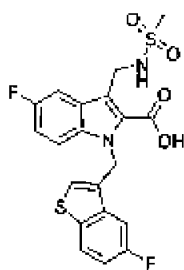


Se convierte el ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-
15 fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (del ejemplo 60) en la 6-fluor-9-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-4,9-dihidro-pirano[3,4-b]indol-1,3-diona del modo descrito en el ejemplo 68.1. que se hace reaccionar con dimetilamina del modo descrito en el ejemplo 68.2., obteniéndose el
20 compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 427,2 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 119

ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-

(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



119.1. Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 5-fluor-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo con 3-bromometil-5-fluor-benzo[b]tiofeno (bibliografía técnica 18), obteniéndose el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco. EM = 400,1 ([M+H]⁺).

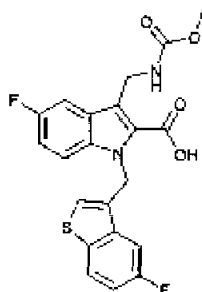
119.2. Con arreglo a los ejemplos 76.2 y 76.3 se convierte el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el 3-aminometil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno, obtenido en forma de sólido amarillo pálido.

119.3. Se hace reaccionar el 3-aminometil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno, con cloruro de metanosulfonilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., obteniéndose el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-

2-carboxílico en forma de sólido incoloro. EM = 449,3 ([M-H]⁻).

Ejemplo 120

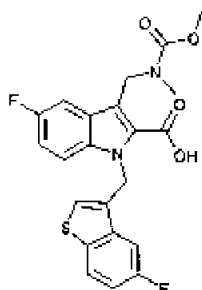
ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico



Se convierte el 3-aminometil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo-
(b)tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con
cloruro de hidrógeno (del ejemplo 119.2.) en el 5-fluor-1-(5-
10 fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-me-
til)-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el
ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el pro-
cedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto
epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 429,3 ([M-H]⁻).

15 Ejemplo 121

ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-
[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico



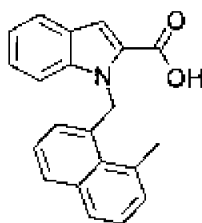
121.1. Se hace reaccionar el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-formil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (del ejemplo 119,1) con metil-amina del modo descrito en el ejemplo 86, obteniéndose el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo-
5 [b]tiofen-3-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno.

121.2. Se convierte el 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-metilaminometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; sal con cloruro de hidrógeno, en el 5-fluor-1-(5-
10 fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxilato de etilo del modo descrito en el ejemplo 77.1., que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(meto-
15 xicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico en forma de sólido blanco. EM = 443,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo 122

ácido 1-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

20

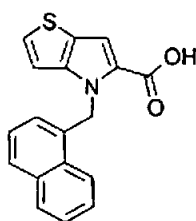


Aplicando el procedimiento general A (ejem. 1.3.) se hace reaccionar el 1,8-dimetil-naftaleno con la N-bromo-succinimida, obteniéndose el 1-bromometil-8-metil-naftaleno
25 en forma de sólido blanco. EM = 234,1 ([M]⁺). Aplicando el

procedimiento general B se hace reaccionar el 2-indol-carboxilato de etilo con 1-bromometil-8-metil-naftaleno, obteniéndose el 1-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo, que se hidroliza del modo descrito en el
5 procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 314,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 123

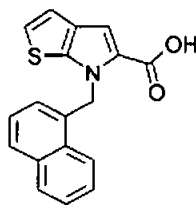
ácido 4-naftalen-1-ilmetil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico
10 boxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno, obteniéndose el 4-naftalen-1-ilmetil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 306,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 124

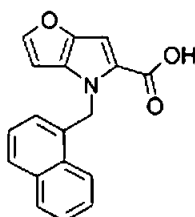
ácido 6-naftalen-1-ilmetil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico
20 boxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6H-tieno[2,3-b] pirrol-5-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno, obteniéndose el 6-naftalen-1-ilmetil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 306,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 125

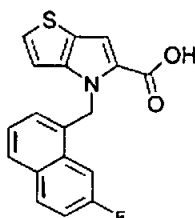
ácido 4-naftalen-1-ilmetil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo con 1-bromometil-naftaleno, obteniéndose el 4-naftalen-1-ilmetil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 290,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 126

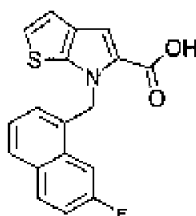
ácido 4-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo con 1-bromometil-7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose el 4-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 324,4 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 127

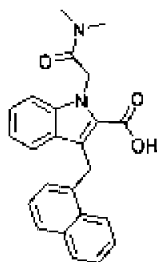
10 ácido 6-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico



Aplicando el procedimiento general B se hace reaccionar el 6H-tieno[2,3-b]-pirrol-5-carboxilato de metilo con 1-bromometil-7-fluor-naftaleno (del ejemplo 49.3.), obteniéndose el 6-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxilato de metilo, que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM = 324,5 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 128

ácido 1-dimetilcarbamoilmetil-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico



A una solución del 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (46 mg, del ejemplo 64.2.) en dimetilformamida (1 ml) se le añaden 8 mg de NaH (al 55% en aceite) y se continúa la agitación a 22°C durante 1 h. Se trata la mezcla con una solución de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (18 mg) en dimetilformamida (0,5 ml) y se continúa la agitación durante 16 h. Se diluye la mezcla con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (n-heptano/AcOEt, 3:2), obteniéndose el 1-dimetilcarbamoilmetil-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en forma de sólido incoloro, EM = 415,4 ([M+H]⁺), que se hidroliza del modo descrito en el procedimiento general B (ejem. 2.2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM = 385,4 ([M-H]⁻).

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes

por tableta

núcleo:

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
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	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 ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime
5 para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que
10 contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
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, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición
5 siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH de 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra
10 la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

contenido de la cápsula

Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg

cápsula de gelatina

gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg

Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los
5 procedimientos usuales.

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la
10 celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro, ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
5 carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido
por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo
C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino
C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcional-
mente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcional-
10 mente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,
heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-
carbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-
alquilo C₁₋₆, o

15 R¹ es N(R')(R''), N(R')(R'')-alquilo C₁₋₆- o N(R')(R'')-
carbonil-alquilo C₁₋₆-, en los que R' y R'' con independencia
entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno,
alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ -alquilo C₁₋₆,
alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo
20 C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcio-
nalmente sustituido, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente
sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, hetero-
arilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclilcar-
bonilo opcionalmente sustituido; o

25 R¹ es R'-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆-, R'-O-CO-N(R'')-alquilo
C₁₋₆-, R'-SO₂-N(R'')-alquilo C₁₋₆- o (R')(R'')N-SO₂-N(R''')-alqui-
lo C₁₋₆-, en los que R', R'' y R''' con independencia entre sí
se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆,

cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R², R^{2'} y R^{2''} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o heteroalcoxi;

n es 1;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se definan de otro modo,

el término "heteroalquilo" significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, carboxilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆;

el término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-;

el término "heteroarilo" significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicíclicos no aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo,

en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido", significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo y heteroalcoxi;

el término "resto aromático bicíclico" significa un resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados entre sí.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C₁₋₆; o

hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ halogenado o alcoxi C₁₋₆.

10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que dos de R², R^{2'} y R^{2''} son
5 hidrógeno y el restante es hidrógeno o halógeno.

11. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es:
ácido 3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
carboxílico,
10 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-
1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carbo-
15 xílico,
ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il-
metil)-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carbo-
xílico,
20 ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico o
ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
carboxílico.

12. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es
ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-
25 metil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 5-fluor-3-(metanosulfonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-
metil-1H-indol-2-carboxílico,

- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxicarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-[(etoxicarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-(7-
- 10 fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonil-amino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metano-
- 20 sulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico o
- ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico.

13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12

25 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

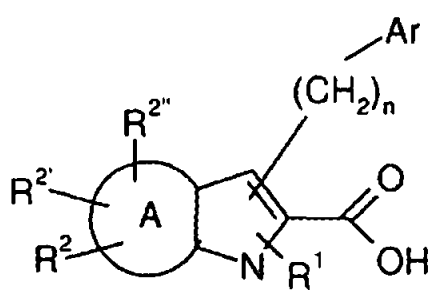
14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

5 16. Uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

10 17. El uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es alergia, el asma, la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de un miembro crítico, los pacientes de placa aterosclerótica vulnerable, la angina inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión de isquemia, la
15 cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la aterosclerosis o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI.

20 18. La invención tal como se ha definido, en particular con referencia a los nuevos compuestos, productos intermedios, medicamentos, usos y procesos.

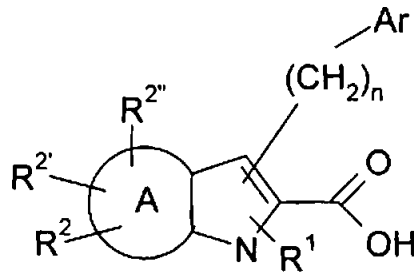


(I)

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

A es un anillo bencénico o un anillo heteroarilo, que es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 átomos en el anillo, que tiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C;

10 Ar es naftalenilo o heteroarilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dichos naftalenilo y heteroarilo
15 están opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hidroxí, alcoxi C_{1-6} , halógeno, heteroalquilo, heteroalcoxi, nitro,
20 ciano, amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} ;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo

C₂₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, heterociclíil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclíilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, 5 heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o heteroalcoxi-alquilo C₁₋₆, o

R³ es N(R')(R''), N(R')(R'')-alquilo C₁₋₆- o N(R')(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆-, en los que R' y R'' con independencia 10 entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclíil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, hetero- 15 arilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclíilcarbonilo opcionalmente sustituido; o

R¹ es R'-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆-, R'-O-CO-N(R'')-alquilo C₁₋₆-, R'-SO₂-N(R'')-alquilo C₁₋₆- o (R')(R'')N-SO₂-N(R''')-alqui- 20 lo C₁₋₆-, en los que R', R'' y R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclíil- 25 clilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y heterociclíil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , heteroal-

5 quilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o heteroalcoxi;

n es un número entero de 0 a 4;

y los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que, a menos que se definan de otro modo,

10 el término "heteroalquilo" significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por nitro, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , formilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carboxilo, alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo

15 C_{1-6} , amino y amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} ;

el término "heteroalcoxi" significa heteroalquil-O-;

el término "heteroarilo" significa un resto aromático monocíclico de cinco a ocho átomos en el anillo, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O

20 y S, los demás átomos del anillo son C;

el término "heterociclilo" significa restos mono- o bicíclicos no aromáticos, de tres a ocho átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero

25 entre 0 y 2), los demás átomos del anillo son C;

los términos "fenilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido" y "heterociclilo opcionalmente sustituido", solos o en combinación con otros grupos,

significan fenilo, heteroarilo y heterociclilo, respectivamente, opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alquenilo
5 C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo y heteroalcoxi;

el término "resto aromático bicíclico" significa un resto que tiene dos anillos aromáticos, que están fusionados.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que
10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxilo, nitro, ciano, amino, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆, heteroalquilo, heteroalcoxi, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆
15 opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o hetero-
20 alcoxi-alquilo C₁₋₆; o

R¹ es N(R')(R''), N(R')(R'')-alquilo C₁₋₆ o N(R')(R'')-carbonil-alquilo C₁₋₆, en el que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆,
25 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo, fenil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilcarbonilo opcionalmente sustituido, hetero-

arilcarbonilo opcionalmente sustituido y heterociclicar-
bonilo opcionalmente sustituido; o

R^1 es $R'-O-CO-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} -, $R'-SO_2-N(R'')$ -alquilo C_{1-6} - o $(R')(R'')N-SO_2-N(R''')$ -alquilo C_{1-6} -, en los que R' , R'' y
5 R''' con independencia entre sí se eligen entre el grupo
formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (ciclo-
alquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , hete-
roalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente susti-
10 tuido, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, hetero-
aril-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y heterociclic-
alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 y 2, en los que A es a un anillo bencénico o un
15 anillo piridina.

4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindi-
caciones de 1 a 3, en los que A es a un anillo bencénico.

5. Los compuestos según una cualquiera de las reivindi-
caciones de 1 a 4, en los que Ar es naftalenilo o hetero-
20 arilo, que es un resto aromático bicíclico de 8 a 10 átomos
en el anillo, que contiene de uno a tres heteroátomos en el
anillo, elegidos entre O, N y S, los demás átomos del anillo
son C, dichos naftalenilo y heteroarilo están opcionalmente
sustituidos por de uno a tres sustituyentes elegidos con
25 independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo
 C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno.

6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindi-
caciones de 1 a 5, en los que n es 1.

7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxilo, heterociclil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclilcarbonil-alquilo C_{1-6} 5 opcionalmente sustituido o heteroalquilo, o

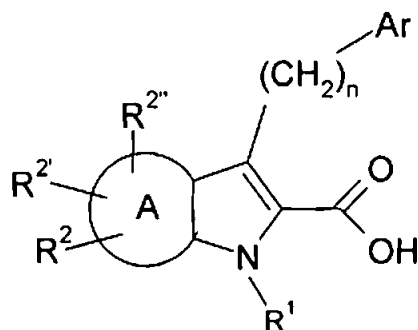
R^1 es $N(R')(R'')-(\text{alquilenos } C_{1-6})-$ o $N(R')(R'')-\text{carbonil-alquilo } C_{1-6}-$, en los que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, fenil-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y 10 fenilcarbonilo opcionalmente sustituido.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxil-alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , carboxilo o $N(R')(R'')-\text{carbonil-alquilo } C_{1-6}-$, en el 15 que R' y R'' con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que uno de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ es hidrógeno y los dos restantes con independencia entre sí son 20 hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halogenado o alcoxi C_{1-6} .

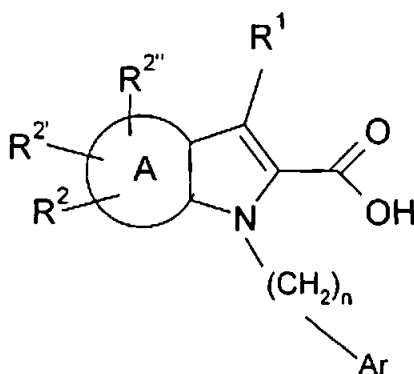
10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en los que dos de R^2 , $R^{2'}$ y $R^{2''}$ son hidrógeno y el restante es hidrógeno o halógeno.

25 11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, que se ajustan a la fórmula



(Ia).

12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, que se ajustan a la fórmula



(Ib).

13. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es:
 ácido 3-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
 ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
 10 carboxílico,
 ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-
 1H-indol-2-carboxílico,
 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
 ácido 1-(8-metil-naftalen-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
 15 ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carbo-
 xílico,

ácido 3-carboximetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-il-metil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 1-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

- 5 ácido 3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico o
ácido 1-(2-metoxi-etil)-3-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico.

14. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es
ácido 5-fluor-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-
10 metil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 5-fluor-3-(metanosulfonilamino-metil)-1-naftalen-1-il-
metil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 5-fluor-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-nafta-
len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
15 ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-nafta-
len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 5-fluor-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1-nafta-
len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-[(etil-metoxycarbonil-amino)-metil]-5-fluor-1-nafta-
20 len-1-ilmetil-1H-indol-2-carboxílico,
ácido 3-etoximetil-5-fluor-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-2-
carboxílico,
ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-
ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
25 ácido 5-cloro-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-
carboxílico,
ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-5-metil-1H-indol-2-
carboxílico,

- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- 5 ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-
10 metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metoxycarbonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 ácido 3-[(etoxycarbonil-metil-amino)-metil]-5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 5-fluor-1-(7-fluor-naftalen-1-ilmetil)-3-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,
- 25 ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico,
- ácido 1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxycarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 3-dimetilcarbamoilmetil-5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico,

ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-(metanosulfonilamino-metil)-1H-indol-2-carboxílico o

5 ácido 5-fluor-1-(5-fluor-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-3-[(metoxicarbonil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico.

15. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 16. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

17. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de
15 enfermedades alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

18. Uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades
20 alérgicas, inflamatorias o fibróticas.

19. El uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad es alergia, el asma, la enfermedad arterial oclusiva periférica, la isquemia de un miembro crítico, los pacientes de placa aterosclerótica vulnerable, la angina
25 inestable, el fallo cardíaco congestivo, la hipertrofia ventricular izquierda, la lesión de reperfusión de isquemia, la cardiomiopatía, la restenosis, la artritis reumatoide, la nefropatía diabética, la enfermedad del intestino irritable,

la enfermedad de Crohn, la aterosclerosis o las quemaduras/úlceras en la diabetes/CLI.

20. La invención tal como se ha definido, en particular con referencia a los nuevos compuestos, productos inter-
5 medios, medicamentos, usos y procesos.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-28-365
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 23447

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia llamada Traspaso es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea, Suiza,

Basilea, Suiza, este día 26-09-2006 (día veintiséis de septiembre de dos mil seis)

Sello notarial

(firma: ilegible)

Leg. Prot. 2006 No. 414

Notario Público

Dr. Peter Kuster
Abogado y Notario
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basilea

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por Dr. (ilegible) P. Kuster
3. actuando como Notario (ilegible)
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

5. en Basilea
6. el día 27 de septiembre de 2006
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 8'845/14'843
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- Sello de la Cancillería de la Ciudad
- Heidi Fischer

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
EJECUTIVO
29 NOV 29 A 10:38
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

768327
ANITA ESCOBAR
CANCILLERÍA DE ESTADO
CANTÓN DE BASELSTADT
ASISTENTES INDICADAS

NOTARIAL
RESERVA
DEL TÍTULO

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito

David ~~William~~ Banner, físico, ciudadano británico

Neubadstrasse 129

CH-4054 Basilea, Suiza

Hans Hilpert, químico, ciudadano suizo

Gustav Bay-Strasse 34

CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Bernd Kuhn, químico, ciudadano alemán

Hinterlindenweg 26a

CH-4153 Reinach BL, Suiza

Harald Mauser, químico, ciudadano suizo,

Albert-Schweitzer-Strasse 1

D-79418 Schliengen, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Nuevos derivados de pirrol fusionado

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País

Fecha de presentación

No. Serial

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos inventado, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita 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, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza el 24 de enero de 2006.

(firma: ilegible)	David William Banner
(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Harald Mauser

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

David William Banner, físico
Hans Hilpert, químico
Bernd Kuhn químico
Harald Mauser químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza 27 de enero de 2006
No. 1'683

(firma: ilegible)	Cancillería de Estado del
Heidi Fischer	Cantón de la Ciudad de Basilea
Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *	

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 28 de mayo de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the 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, this 26-09-2006 (twenty-sixth day of September two thousand and six)

Dr. P. Kuster
Notar

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

Leg. Proc. 2006 No. 414

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *Notar*

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

Certified **27. Sep. 2006**

5. in Basel (Bâle)

6. on

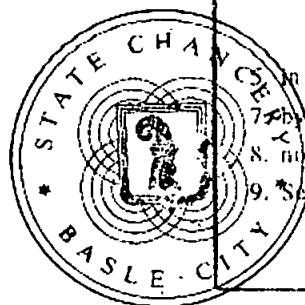
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no *F. P. 51/14843*

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Fischer
Heidi Fischer





Assignment

I/WE, the undersigned

David ~~William~~ Banner, physicist, a British citizen
Neubadstrasse 129
CH-4054 Basel, Switzerland

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
~~Sonnmattweg 42~~ Hinterlinderweg 26a
~~CH-4410 Liestal, Switzerland~~ CH-4153 Reinach BL, Switzerland

Harald Mauser, chemist, a German citizen
Albert-Schweitzer-Strasse 1
D-79418 Schliengen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Novel fused pyrrole derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
23447 EP	15.12.2005	05112210.9

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.

Signed at Basel, Switzerland on January 24, 2006.

David William Banner

David William Banner

Hans Hilpert

Hans Hilpert

Bernd Kuhn

Bernd Kuhn

Harald Mauser

Harald Mauser

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

David William Banner, physicist
Hans Hilpert, chemist
Bernd Kuhn, chemist
Harald Mauser, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

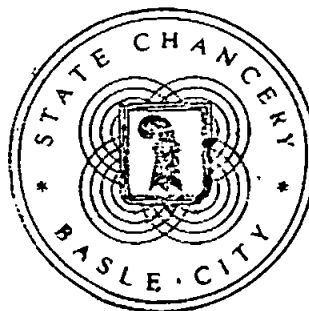
Basle, Switzerland

27. Jan. 2006

No.

1683

Fischer
Heidi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basel-City



No. 08-055477- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:10:41 Dep. 2020 NUECREACIO
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

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 []
- ♦ 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 []

Federico Navarro

Firma Responsable

Fecha 30-05-08

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